

# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
Departamento de especialista en clínica  
odontológica



## TERAPÉUTICA Y ERUPCIÓN DENTAL EN NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

MÁSTER OFICIAL EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS  
Trabajo de investigación (2017/2018)

Autor: Natalia del Río Cantero  
Tutor: Dr. Manuel Joaquín de Nova García

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**TERAPÉUTICA Y ERUPCIÓN DENTAL EN  
NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS  
IMPERFECTA**

MÁSTER OFICIAL EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS  
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN (2017/2018)

Autora: NATALIA DEL RÍO CANTERO  
Tutor: MANUEL JOAQUÍN DE NOVA GARCÍA



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. Facultad de Odontología

## TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

VISTO BUENO DEL TUTOR

MASTER OFICIAL EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

### *El profesor/a tutor*

Nombre y apellidos:	M. Joaquín de Nova García
---------------------	---------------------------

### *del alumno/a*

Nombre y apellidos	Natalia del Río Cantero
--------------------	-------------------------

### *encuadrado en la línea de investigación*

Desarrollo orofacial y protocolos de atención en niños con necesidades especiales
---

### **DA EL VISTO BUENO**

para que el Trabajo de Fin de Máster titulado

Terapéutica y erupción dental en niños con osteogénesis imperfecta.
---

sea admitido para su defensa ante Tribunal.

En Madrid, a 4 de Junio de 2018

Fdo: el profesor/a

El presente Visto Bueno se debe acompañar del Trabajo de Investigación en formato electrónico y tres copias en papel



## **MÁSTER EN: CIENCIAS ODONTOLÓGICAS**

### **COMPROMISO DEONTOLÓGICO PARA LA ELABORACIÓN, REDACCIÓN Y POSIBLE PUBLICACIÓN DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER (TFM)**

**CENTRO: FACULTAD DE ODONTOLOGIA**

**ESTUDIANTE DE MÁSTER: NATALIA DEL RIO CANTERO**

**TUTOR/ES DEL TFM: JOAQUIN DE NOVA GARCIA**

**TÍTULO DEL TFM: TERAPÉUTICA Y ERUPCIÓN DENTAL EN NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA**

**FECHA DE PRIMERA MATRÍCULA: SEPTIEMBRE 2017**

**FECHA DE SEGUNDA MATRÍCULA (en caso de producirse):**

#### **1. Objeto**

El presente documento constituye un compromiso entre el estudiante matriculado en \_\_\_\_\_ el \_\_\_\_\_ Máster \_\_\_\_\_ en \_\_\_\_\_

y su Tutor/es y en el que se fijan las funciones de supervisión del citado trabajo de fin de máster (TFM), los derechos y obligaciones del estudiante y de su/s profesor/es tutor/es del TFM y en donde se especifican el procedimiento de resolución de potenciales conflictos, así como los aspectos relativos a los derechos de propiedad intelectual o industrial que se puedan generar durante el desarrollo de su TFM.

#### **2. Colaboración mutua**

El/los tutor/es del TFM y el autor del mismo, en el ámbito de las funciones que a cada uno corresponden, se comprometen a establecer unas condiciones de colaboración que permitan la realización de este trabajo y, finalmente, su defensa de acuerdo con los procedimientos y los plazos que estén establecidos al respecto en la normativa vigente.

### **3. Normativa**

Los firmantes del presente compromiso declaran conocer la normativa vigente reguladora para la realización y defensa de los TFM y aceptan las disposiciones contenidas en la misma.

### **4. Obligaciones del estudiante de Máster**

- Elaborar, consensuado con el/los Tutor/es del TFM un cronograma detallado de trabajo que abarque el tiempo total de realización del mismo hasta su lectura.
- Informar regularmente al Tutor/es del TFM de la evolución de su trabajo, los problemas que se le planteen durante su desarrollo y los resultados obtenidos.
- Seguir las indicaciones que, sobre la realización y seguimiento de las actividades formativas y la labor de investigación, le hagan su tutor/es del TFM.
- Velar por el correcto uso de las instalaciones y materiales que se le faciliten por parte de la Universidad Complutense con el objeto de llevar a cabo su actividad de trabajo, estudio e investigación.

### **5. Obligaciones del tutor/es del TFM**

- Supervisar las actividades formativas que desarrolle el estudiante; así como desempeñar todas las funciones que le sean propias, desde el momento de la aceptación de la tutorización hasta su defensa pública.
- Facilitar al estudiante la orientación y el asesoramiento que necesite.

### **6. Buenas prácticas**

El estudiante y el tutor/es del TFM se comprometen a seguir, en todo momento, prácticas de trabajo seguras, conforme a la legislación actual, incluida la adopción de medidas necesarias en materia de salud, seguridad y prevención de riesgos laborales.

También se comprometen a evitar la copia total o parcial no autorizada de una obra ajena presentándola como propia tanto en el TFM como en las obras o los documentos literarios, científicos o artísticos que se generen como resultado del mismo. Para tal, el estudiante firmará la Declaración de No Plagio del ANEXO I, que será incluido como primera página de su TFM.

### **7. Procedimiento de resolución de conflictos académicos**

En el caso de producirse algún conflicto derivado del incumplimiento de alguno de los extremos a los que se extiende el presente compromiso a lo largo del desarrollo de su TFM, incluyéndose la posibilidad de modificación del nombramiento del tutor/es, la coordinación del máster buscará una solución consensuada que pueda ser aceptada por las partes en conflicto. En ningún caso el estudiante podrá cambiar de

Tutor directamente sin informar a su antiguo Tutor y sin solicitarlo oficialmente a la Coordinación del Máster.

En el caso de que el conflicto persista se gestionará según lo previsto en el SGIC de la memoria verificada.

## **8. Confidencialidad**

El estudiante que desarrolla un TFM dentro de un Grupo de Investigación de la Universidad Complutense, o en una investigación propia del Tutor, que tenga ya una trayectoria demostrada, o utilizando datos de una empresa/organismo o entidad ajenos a la Universidad Complutense de Madrid, se compromete a mantener en secreto todos los datos e informaciones de carácter confidencial que el Tutor/es del TFM o de cualquier otro miembro del equipo investigador en que esté integrado le proporcionen así como a emplear la información obtenida, exclusivamente, en la realización de su TFM.

Asimismo, el estudiante no revelará ni transferirá a terceros, ni siquiera en los casos de cambio en la tutela del TFM, información del trabajo, ni materiales producto de la investigación, propia o del grupo, en que haya participado sin haber obtenido, de forma expresa y por escrito, la autorización correspondiente del anterior Tutor del TFM.

## **9. Propiedad intelectual e industrial**

Cuando la aportación pueda ser considerada original o sustancial el estudiante que ha elaborado el TFM será reconocido como cotitular de los derechos de propiedad intelectual o industrial que le pudieran corresponder de acuerdo con la legislación vigente.

## **10. Periodo de Vigencia**

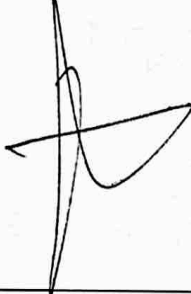
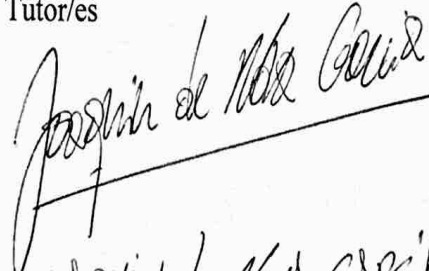

Este compromiso entrará en vigor en el momento de su firma y finalizará por alguno de los siguientes supuestos:

- Cuando el estudiante haya defendido su TFM.
- Cuando el estudiante sea dado de baja en el Máster en el que fue admitido.
- Cuando el estudiante haya presentado renuncia escrita a continuar su TFM.
- En caso de incumplimiento de alguna de las cláusulas previstas en el presente documento o en la normativa reguladora de los Estudios de Posgrado de la Universidad Complutense.

La superación académica por parte del estudiante no supone la pérdida de los derechos y obligaciones intelectuales que marque la Ley de Propiedad Intelectual

su trabajo, pero seguirá obligado por el compromiso de confidencialidad respecto a los proyectos e información inédita del tutor.

Firmado en Madrid, a 4 de Junio de 20 18

<p>El estudiante de Máster</p> <p>Natalia del Rio Cantarero</p> <p>Fdo.: </p>	<p>El Tutor/es</p> <p></p> <p>Fdo.: </p>
---	--

**SR. COORDINADOR DEL MÁSTER EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS**

## ANEXO I: DECLARACIÓN DE NO PLAGIO

D./Dña.   NATALIA DEL RIO CANTERO   con  
NIF   04225121K  , estudiante de Máster en la Facultad de  
  ODONTOLOGÍA   de la Universidad Complutense de Madrid en el curso 20  
17 -2018 , como autor/a del trabajo de fin de máster titulado                       
**TERAPÉUTICA Y ERUPCIÓN DENTAL EN NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS**  
**IMPERFECTA**          

y presentado para la obtención del título correspondiente, cuyo/s tutor/ es/son:

JOAQUÍN DE NOVA GARCIA

---

### DECLARO QUE:

El trabajo de fin de máster que presento está elaborado por mí y es original. No copio, ni utilizo ideas, formulaciones, citas integrales e ilustraciones de cualquier obra, artículo, memoria, o documento (en versión impresa o electrónica), sin mencionar de forma clara y estricta su origen, tanto en el cuerpo del texto como en la bibliografía. Así mismo declaro que los datos son veraces y que no he hecho uso de información no autorizada de cualquier fuente escrita de otra persona o de cualquier otra fuente.

De igual manera, soy plenamente consciente de que el hecho de no respetar estos extremos es objeto de sanciones universitarias y/o de otro orden.

En Madrid, a   4   de            junio                      de 20 18

Fdo.:

Esta DECLARACIÓN debe ser insertada en primera página de todos los trabajos fin de máster conducentes a la obtención del Título.



# AGRADECIMIENTOS

Mi mayor agradecimiento al Dr. De Nova, por su paciencia y su ayuda, pero sobretodo por transmitir su conocimiento y su enorme cariño hacia los niños con necesidades especiales.

A mis sobrinos, que son mi alegría diaria.

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
Erupción dental.....	7
Osteogénesis Imperfecta.....	9
ANTECEDENTES.....	19
JUSTIFICACIÓN.....	24
HIPÓTESIS Y OBJETIVO.....	26
MATERIAL Y MÉTODO.....	28
Aspecto ético.....	29
Muestra.....	29
Material.....	30
Muestras controles.....	31
Variables.....	32
Análisis estadístico.....	33
Limitaciones y dificultades del estudio.....	34
RESULTADO.....	35
Estudio descriptivo de la muestra.....	36
Edad eruptiva en dentición permanente en niños con OI.....	37
Análisis comparativo de la edad de erupción interarcada en dentición permanente.....	38
Análisis comparativo entre el tipo de OI y la edad de erupción en la dentición permanente.....	38
Análisis comparativo de la edad de erupción en niños con OI sin tratamiento y niños con OI con tratamiento.....	39
Análisis comparativo de edad de erupción dental en dentición permanente entre los diferentes tipos de medicación.....	40
Análisis comparativo de la edad de erupción dental de niños con OI contra un grupo control en la dentición permanente.....	43
Análisis comparativo entre la edad de erupción permanente y dentinogénesis imperfecta.....	44
Edad eruptiva en dentición temporal en niños con OI.....	45
Análisis comparativo de la edad de erupción en dentición temporal en niños con OI sin tratamiento y niños con OI con tratamiento.....	46
Análisis comparativo de edad de erupción dental en dentición temporal entre los diferentes tipos de medicación.....	47
Análisis comparativo de la edad de erupción dental de niños con OI contra un grupo control en la dentición temporal.....	50
Comparación de edad de erupción dental temporal entre hermanos.....	51
DISCUSIÓN.....	52
CONCLUSIÓN.....	57
BIBLIOGRAFÍA.....	59
ANEXOS.....	67

# INTRODUCCIÓN

## ERUPCIÓN DENTAL

La erupción dental es el proceso embriológico comprendido desde la formación del germen dentario hasta la consecución de una oclusión estable, englobando diferentes fases de formación y calcificación tanto de la corona como de la raíz del diente. Se trata de un proceso complejo que, generalmente ocurre en un patrón de tiempo coordinado, bilateral y simétrico. Así, podemos definirlo como el movimiento de un diente desde el sitio de su desarrollo en el proceso alveolar hasta su posición funcional en la cavidad oral (1)(2)(3)

Como consecuencia de este movimiento, se produce una remodelación ósea que acompaña todo el proceso desde la emergencia de los dientes en la cavidad oral. Esto es debido a que el desarrollo y la erupción de los dientes requieren la reabsorción del hueso alveolar circundante y, en el caso de la dentición permanente distinta de los molares, la reabsorción de las raíces de los dientes temporales. (4)(2)(5)

Cada pieza dentaria sigue un proceso eruptivo cronológicamente diferente pero similar en cuanto a las fases de la erupción que presenta. Moyers distingue tres fases en la erupción (6)

- Fase preeruptiva: en la cual se realiza la formación de la corona. En esta fase se producen movimientos mesiodistales de desarrollo del germen pero no hay desplazamiento de los mismos con respecto al borde de los procesos alveolares.
- Fase eruptiva prefuncional: comienza con el inicio de la formación de la raíz y termina cuando el diente se pone en contacto con el diente antagonista. Existe desplazamiento del germen dentario, dando como resultado la emergencia clínica.
- Fase eruptiva funcional: comienza cuando el diente contacta con el antagonista y se inicia la función masticatoria.

Autores como Marks et al. (7) reconocen cinco fases en la erupción dentaria:

- Fase preeruptiva: Se produce el desarrollo del germen dentario, sin desplazamiento intraóseo.
- Erupción intraósea: El germen se desplaza hasta el borde alveolar.
- Emergencia dentaria: Es el momento en que el germen penetra la mucosa y se hace presente en la cavidad oral.
- Erupción preoclusal: Abarca desde que el diente emerge en boca hasta que alcanza una posición funcional.

- Erupción postoclusal: Fase final, donde se inicia la función masticatoria.

Las diferentes fases eruptivas y la diferencia de velocidad de cambios que existen entre ellas influyen directamente en el ciclo de aposición-reabsorción de hueso, que debe ocurrir a distinto ritmo en función del estado de la erupción, ya que debe realizarse a medida que la raíz va creciendo y además, gracias a este ciclo óseo se permitirá la emergencia dentaria a la cavidad oral. En todos estos procesos se van a ver implicados mediadores como metaloproteinasas de la matriz, interleuquina-1, factor de crecimiento epidérmico-1, así como proteínas del órgano del esmalte y el folículo dental (7)(2)(8)

## Mecanismos celulares de la erupción dental

La reabsorción ósea necesaria para que se produzca la aparición del diente en la cavidad oral es un proceso específico de los maxilares, genéticamente determinado, que no requiere un estímulo de presión del diente en erupción.

El hueso es una estructura dinámica que experimenta resorción continua y nueva formación ósea. Desde el punto de vista celular y molecular, existen diversos estudios acerca de las interacciones y señales que se producen entre las células del folículo dental y la envoltura alveolar. Durante la erupción, el folículo dental interactúa tanto con los osteoblastos como con los osteoclastos. Cahill y Marks (9)(10) en sus estudios con animales, demostraron que ni la proliferación de las células de la pulpa, la formación de la raíz, ni la presión del fluido tisular desempeñaban un papel en la erupción dental, siendo las células del folículo las principales precursoras de la actividad ósea de la zona.

La resorción ósea se inicia con el reclutamiento de células mononucleares en la parte coronal del folículo del diente y un aumento simultáneo en el número de osteoclastos en el tercio coronal de las criptas óseas alveolares (10). Las células mononucleares tienen propiedades de células precursoras de osteoclastos y la diferenciación de osteoclastos está ampliamente mediada por factor de estimulación de colonias de macrófagos (M-CSF) junto con la señalización del receptor del ligando factor nuclear  $\kappa$ B (RANK), activador del receptor del ligando factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL) y osteoprotegerina (OPG).

La estimulación de RANK expresada en las superficies de los progenitores de osteoclastos por su ligando induce la diferenciación de los osteoclastos y la resorción ósea, mientras que la OPG silencia la resorción ósea mediante la competencia con RANKL. Las señales para la formación de hueso nuevo se

proporcionan principalmente a través de miembros de la familia de proteínas morfogénicas óseas. (11)(12)

La regulación positiva de CSF1 y RANKL y la regulación negativa de OPG se formularon con la hipótesis de que contribuyen a la formación de osteoclastos; además, las moléculas osteoclastogénicas tales como IL-1 $\alpha$  (interleuquina 1 alfa) y Tnf $\beta$ 1, y Pthrp (proteína relacionada con la hormona paratiroidea) se expresan en el folículo dental y también pueden estar involucradas en el proceso. (13)(11) Se ha sugerido que diferentes expresiones temporales y espaciales de RANKL en la parte coronal y basal del folículo dental podrían coordinar la resorción y la formación ósea en diferentes partes del alveolo durante el proceso de erupción (14).

Además de la resorción ósea, la formación de hueso nuevo parece ser un proceso integral en la erupción de los dientes. De hecho, de los estudios de Barlett con ratones deficientes en el gen osteogénico *Mt1-mmp* (matriz metaloproteinasa) muestran un aumento generalizado en la resorción ósea y la erupción dental retrasada (15).

Los problemas con la erupción dental son relativamente comunes en la población, ya sea como trastornos aislados o como parte de trastornos complejos causados por defectos dentales, o bien por defectos de homeostasis ósea que interfieren con la resorción ósea eficiente (osteopetrosis)(16).

## OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

La osteogénesis imperfecta (OI) o “enfermedad de los huesos de cristal”, es una alteración hereditaria del tejido conectivo que comprende un amplio espectro de presentaciones fenotípicas. Este trastorno genético heterogéneo, en el 90% de los casos presenta mutaciones autosómicas dominantes, siendo menos comunes las mutaciones autosómicas recesivas o de causa desconocida (17)(18)

Su principal característica es la reducción de la masa ósea (osteopenia), la fragilidad de los huesos y la susceptibilidad a las fracturas (19) (17) (20). Los signos que conjuntamente pueden presentarse, y que ayudan a distinguir un tipo de otro incluyen esclerótica azul, dentinogénesis imperfecta, pérdida temprana de capacidad auditiva (generalmente de tipo conductivo), deformidad progresiva

en huesos largos y espina vertebral e hiperlaxitud de las articulaciones (21).

## Epidemiología

La incidencia exacta de la osteogénesis imperfecta no ha podido ser establecida. Esto es debido a la variabilidad en su presentación, y al gran número de mutaciones nuevas. Por esto, muchos pacientes con sintomatología leve podrían desconocer estar afectados.

Solamente un 0.008% de la población mundial está afectada por la OI. Esto significa que en la actualidad hay unos 0.5 Millones de personas con OI en el mundo. Se ha establecido un parámetro en torno a 1:15.000 a 1:20.000 nacidos vivos. Este bajo número hace que la osteogénesis imperfecta pertenezca al grupo de enfermedades raras. (22)(23)

En España podría haber un mínimo de 2700 afectados por alguno de los tipos de OI, aunque ninguna de las dos Asociaciones Españolas de la OI (AHUCE y AMOI) poseen un registro total de afectados, por lo que debe de considerarse como un número aproximado al total de casos, no el número real (17)(24).

AHUCE, Asociación Huesos de Cristal de España, que tiene como fuente el Instituto Nacional de Estadística, publica a principios del año 2015 en su página web (<http://www.ahuce.org>), una estimación de afectados de OI en nuestro país por provincias. (17)(25)

En un reciente estudio epidemiológico se registraron solo en la Comunidad Valenciana una prevalencia de la OI de 0,29 por 10.000 habitantes, lo que supone un valor inferior al que estima la Asociación de Huesos de Cristal en España de 0,6-1 por cada 10.000 habitantes (26)

La OI se presenta sin predilecciones de sexo, raza o grupo étnico (17)(27)(18).

## Etiopatogenia

Tradicionalmente, la OI se ha clasificado clásicamente en cuatro tipos principales de acuerdo con los hallazgos clínicos y radiográficos según definió Sillence (21) en 1979, donde el tipo I es leve con esclerótica azul, el tipo II es pre o perinatalmente letal, el tipo III es el tipo más grave asociado con la supervivencia del período perinatal, y el tipo IV es de gravedad moderada. Con posterioridad a la clasificación original de Sillence, se describieron tipos de OI clínicos adicionales, basados en características fenotípicas distintas (OI tipo V, formación de callo hiperplásico, OI tipo VI, acumulación de osteoide no mineralizado en la histología ósea, OI tipo VII, rizomelia)(28)(29)

En el 85% de los casos, la causa es la mutación autosómica dominante en los genes COL1A1 y COL1A2, pero en los últimos años se han realizado estudios donde se ha comprobado que las mutaciones en estos genes se encuentran con menor frecuencia en los casos de moderados a severos de OI (20)(30)(31).

Las mutaciones en COL1A1 y COL1A2 producen defectos estructurales o cuantitativos primarios del colágeno tipo I. Las formas recesivas de OI surgen de defectos en las proteínas que son responsables de la modificación del colágeno posterior a la traducción, incluidos los defectos en las proteínas responsables del plegamiento y procesamiento del colágeno, y de defectos en proteínas que son necesarios para la osificación, mineralización o desarrollo de osteoblastos (32).

En la OI tipo I existe una reducción cuantitativa del colágeno, mientras que en la OI tipo II, III y IV el defecto es principalmente de forma cualitativa (33)(34). Esto es producido porque en la OI tipo I la mutación surgida es un alelo nulo de COL1A1 y la cadena de procolágeno se degrada intracelularmente, permitiendo solo la secreción de cadenas de procolágeno normal, pero un 50% de la cantidad normal, esto conlleva a una haploinsuficiencia del colágeno tipo I, y se ve a menudo en OI tipo I leve.

El colágeno normal es una molécula heterotrimérica compuesta por cadenas alfa (dos  $\alpha 1$  y una  $\alpha 2$ ) enrolladas en una triple hélice. Los tipos II, III y IV de OI autosómico dominante resultan de mutaciones puntuales que causan la sustitución de una glicina de triple hélice (80%) o mutaciones del sitio de empalme (20%) en los genes que codifican las cadenas  $\alpha$  (20)(35). Los cambios en la estructura de la cadena en OI provocan retraso en el plegamiento de la proteína, sobremodificación y disminución de la calidad del colágeno (35)(36).



En los últimos años, los avances en el estudio del mapeo genético ha permitido reconocer mutaciones genéticas y relacionarlas con los diferentes tipos clínicos de OI. (Tabla 1)

Gene	Protein product	Defect	Inheritance	Type
<i>COL1A1</i>	Collagen alpha-1 (I) chain	collagen 1 quantity or structure	AD	1,2,3,4
<i>COL1A2</i>	Collagen alpha-2 (I) chain	collagen 1 quantity or structure	AD	1,2,3,4
<i>IFITM5</i>	Interferon-induced transmembrane protein 5	Matrix mineralization	AD	5
<i>SERPINF1</i>	Pigment-epithelium-derived factor	Matrix mineralization	AR	3,4
<i>CRTAP</i>	Cartilage-associated protein	Collagen prolyl 3-hydroxylation	AR	2,3,4
<i>LEPRE1</i>	Prolyl 3-Hydroxylase 1	Collagen prolyl 3-hydroxylation	AR	2,3
<i>PPIB</i>	Cyclophilin B	Collagen prolyl 3-hydroxylation	AR	2,3,4
<i>SERPINH1</i>	Heat shock protein 47	Collagen chaperoning	AR	3
<i>FKBP10</i>	FK506 binding protein 65	Telopeptide hydroxylation	AR	3,4
<i>SP7</i>	Osterix	Osteoblast development	AR	3,4
<i>BMP1</i>	Bone morphogenic protein 1	Collagen processing	AR	3
<i>TMEM38B</i>	Trimeric intracellular cation channel B	Osteoblast development	AR	3
<i>WNT1</i>	Wingless-type MMTV integration site family, member 1	Osteoblast development	AR	3,4
<i>CREB3L1</i>	Old astrocyte specifically induced substance (Oasis)	COL1A1 transcription	AR	3
<i>PLOD2</i>	Procollagen lysyl hydroxylase 2	Telopeptide hydroxylation	AR	3

Tabla 1. Alteraciones genéticas relacionadas con la OI y su relación clínica. Tomada de Vuorimies 2017

## Manifestaciones clínicas

La combinación de huesos frágiles, músculos débiles y ciclos de fractura y desuso crea desafíos sustanciales para que el paciente logre y mantenga las habilidades motoras gruesas, especialmente caminar. (37)(20)

Una de las afecciones más graves en el cuadro clínico de la OI es el deterioro de la función pulmonar. La pérdida de la función pulmonar se relaciona con una escoliosis mayor de 60 ° y una caja torácica con deformidad pectoral que alteran la acción de los músculos respiratorios y la pared torácica contribuyendo a infecciones e insuficiencia respiratoria. Incluso los pacientes pediátricos sin escoliosis muestran una enfermedad pulmonar restrictiva progresiva que respalda un efecto cardiopulmonar primario del colágeno anormal. (37)(28)

En cuanto a las principales manifestaciones cardíacas, la valvulopatía especialmente la regurgitación aórtica y mitral son los hallazgos mas frecuentes.

Una de las características de este síndrome que se da con mayor frecuencia es la pérdida auditiva. Esta falta de audición comienza en la primera o la segunda década de la vida en el 5% de los pacientes aproximadamente. La mayoría de las veces su origen es de tipo sensorial y conductiva mixta. Solo en algunos casos presentan pérdida conductiva o sensorial pura. (37)(28)

Las anomalías de la base del cráneo, que incluyen platibasia, invaginación basilar e impresión basilar, se sabe que las anomalías de la unión cráneo cervical son más comunes en las formas más graves de OI, con un rango de prevalencia que oscila desde ser poco conocido hasta el 37%. Esto puede deberse al hecho de que la deformidad craneoespinal en la OI es habitualmente asintomática (38).

## Alteraciones dentales y craneofaciales

La OI se presenta en un número elevado de casos con alteraciones craneofaciales siendo las más típicas el adelgazamiento de la bóveda craneal, la dilatación del cierre de las fontanelas y suturas craneales, y la tendencia a la clase III esquelética.

En lo que a las anomalías dentales se refiere, la dentinogénesis imperfecta tipo I (DI) es la más importante. Se trata de la aberración de la dentina, asociada tradicionalmente a la osteogénesis imperfecta (31). La DI se diagnostica clínicamente por la presencia de dientes opalescentes o con discoloración, atricción severa y fracturas en el esmalte. No se ha comprobado que exista relación de la discoloración con el tipo de OI, pero los niños con discoloración amarillo-marrón tienen mayor atricción y más fracturas del esmalte (31)(39)(40)

La prevalencia de DI varía en función del tipo de OI. En la OI tipo I el rango está entre un 8% y un 40% de los pacientes, en la OI tipo III entre un 43% y un 82% de los pacientes y en la OI tipo IV entre un 37% y el 100% de los pacientes. (33)(41) Para la afectación de la dentición permanente con DI es necesaria una afectación de la dentición temporal, sin embargo, aunque la dentición temporal se vea afectada en una minoría de pacientes es posible que la DI no este presente en la dentición temporal. (33)

Radiográficamente, las coronas de los dientes poseen un aspecto bulboso, con una marcada constricción cervical. Las raíces se muestran cortas, y la cámara pulpar puede estar obliterada, con una pérdida de respuesta a la estimulación sensorial del diente. El esmalte es normal en grosor y radiodensidad. ( 31)

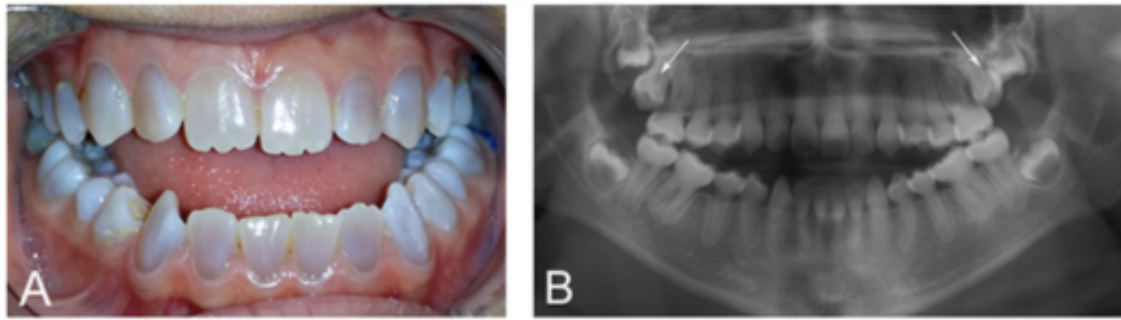


Fig.1 DGI y segundos molares superiores retenidos en un paciente con OI tipo I y mutación COL1A2. Imagen tomada de Anderssen 2017

La maloclusión es otro de los problemas que con mas frecuencia aparecen en pacientes afectados de OI. La presencia de clase III se presenta entre el 70% y el 80% de los pacientes con OI de tipos III y IV, es la mas común, siendo acompañada en muchos casos con mordida cruzada o mordida abierta anterior y/o posterior (39)(42). En un estudio publicado este mismo año por Jabbour et al. (43) concluyeron que las cadenas específicas de colágeno mutado contribuyen a la gravedad de las maloclusiones en individuos afectados por OI, sugiriendo que las pruebas genéticas tempranas de pacientes con OI podrían predecir el tipo y la gravedad de la maloclusión y proporcionar un tratamiento de ortodoncia personalizado basado en los riesgos individuales.

En lo que a la erupción se refiere, se han registrado casos con alteraciones en la cronología de manera relativamente frecuente. En las investigaciones realizadas por O'Conells (39) se registro un retraso en la erupción en pacientes con OI tipo III mientras que el 23% de los tipo IV presentaban un desarrollo acelerado. Este retraso de la erupción se ha relacionado con el tratamiento con bifosfonatos, siendo la mayoría de los estudios publicados en animales (44)(5)(45)(46) (47).

Además, a esto hay que añadir que aproximadamente un 30% de los pacientes con los tipos III y IV de OI tienen erupción ectópica, siendo la impactación de los primeros o segundos molares permanentes el hallazgo principal (39)(42)

Por todo lo referido anteriormente, el odontólogo debe estar integrado de forma precoz en el equipo multidisciplinar que atiende a estos pacientes, comprendiendo las necesidades que suponen y manejando las alteraciones presentes desde el conocimiento. Además, el uso de pruebas diagnósticas presentes en odontología, como son la ortopantomografía y la radiografía lateral de cráneo puede extenderse a la evaluación de otras áreas craneofaciales afectadas.

## Tratamiento

El tratamiento multidisciplinar es esencial en el manejo de la osteogénesis imperfecta. Según sea la severidad del tipo de osteogénesis que se padezca, la estrategia de tratamiento será diferente, variando así los objetivos terapéuticos según el fenotipo y el estado de movilidad (17)(18)(37). Por ejemplo, los niños con osteogénesis imperfecta leve tipo I, pueden llevar a cabo un estilo de vida normal, sin necesidad de tratamientos específicos, a menudo excluyendo solo los deportes de contacto. Por lo tanto, los tratamientos ortopédicos y de rehabilitación en OI leve generalmente se limitan al tratamiento de la fractura. Sin embargo, no hay que olvidar que un seguimiento médico es esencial para detectar complicaciones. La cirugía ortopédica es fundamental en el tratamiento a largo plazo de la OI y se considera un tratamiento complementario a la rehabilitación física, siendo en ocasiones imprescindible para conseguir la deambulación.

Por otro lado, la OI de moderada a grave generalmente se relaciona con deformidades de los huesos largos, escoliosis y movilidad reducida, lo que crea la necesidad de intervenciones ortopédicas y de rehabilitación (17)

### Tratamiento con Bifosfonatos

Con respecto al tratamiento farmacológico, se han realizado avances en los últimos años gracias a la aparición de nuevos fármacos cuyo objetivo es detener la resorción ósea y la actividad osteoclástica, siendo los mas representativos en la medicación para la OI los bifosfonatos.

Los bifosfonatos son un grupo de medicamentos que se utilizan en adultos para enfermedades patológicas del hueso, como osteoporosis, enfermedad ósea de Paget, mieloma múltiple y afecciones relacionadas con el cáncer. La acción fundamental de los bifosfonatos es inhibir la resorción ósea osteoclástica. En términos clínicos, el efecto principal de estos medicamentos es un aumento en la masa ósea, una mejora en la resistencia del hueso y una reducción del riesgo de fractura (48)(49).

Devogelaer et al. en 1987 (50) fueron los primeros en aplicar un bifosfonato como tratamiento de la OI. En concreto, administraron pamidronato disódico oral a un niño con osteogénesis imperfecta. Sus estudios para la implementación de la técnica con bifosfonatos se basaron en que la OI tiene incrementado el *turnover* óseo y esta medicación se trata un potente antiresortivo. Casi una

década después, Glorieux et al. (51) demostraron que la OI se encuentra asociada a un aumento de la actividad de los osteoclastos, con una importante reducción de la formación ósea. Esto sería clave para definir el objetivo principal del tratamiento farmacológico: reducir la actividad osteoclástica y favorecer la formación ósea (17)(52).

Los mayores beneficios del tratamiento con bifosfonatos se sitúan en los 2-4 primeros años de tratamiento, aunque aun no se ha demostrado que reduzca el número de fracturas en huesos largos. Los bifosfonatos más usados han sido el pamidronato y el zoledronato intravenosos, y de una manera mas reciente, se ha incorporado el tratamiento oral con bifosfonatos (17)(24).

En la unidad de pacientes de osteogénesis imperfecta del Hospital de Getafe, lleva implantada esta terapia desde principios de los años 2000. Desde el año 2005 su administración intravenosa es a dosis menores y durante 27 horas. En el año 2011 se instauró el tratamiento con zoledronato a los niños mayores de 5 años, que habían recibido pamidronato previamente. La dosis utilizada es de 0,05 mg/Kg/dosis (máximo 4 mg) disminuyendo la dosis a la mitad si en el ciclo anterior se presentó hipocalcemia severa. Se trata de una dosis única que se repite cada 6 meses. (17)

Hasta la fecha, no se ha publicado osteonecrosis de la mandíbula en niños con OI tratados con bifosfonatos, siendo esta una de las mayores complicaciones en adultos tratados por causas diferentes a la osteogénesis (53)(54). Del mismo modo, se recomienda para todos los niños que vayan a recibir tratamiento con bifosfonatos, una revisión dental anual por un odontopediatra para realizar el tratamiento conveniente antes de comenzar la terapia.

#### Inhibidores del RANKL: Denosumab , Prolia®

Actualmente la terapia para la OI no se limita a los bifosfonatos. La inhibición de osteoclastos ha sido lograda con denosumab. El denosumab se trata de un anticuerpo monoclonal que se une al RANKL, impidiendo la activación de su receptor RANK, presente en la superficie de los osteoclastos y otras células inmunitarias. Esta unión inhibe la formación, función y supervivencia del osteoclasto, lo que conlleva a una disminución de la resorción ósea en el hueso cortical y trabecular (55)(56) .

Denosumab surgió para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y otros trastornos esqueléticos en adultos, siendo comercializado por primera vez

en el año 2010 para el tratamiento de la osteoporosis (57). A raíz de su aceptación por la FDI y los nuevos hallazgos obtenidos por la localización de la alteración genética de la OI tipo VI, comenzó a ser utilizado por el Dr. Semler (58), quien en 2012 inició el uso terapéutico del bloqueo de RANKL en pacientes con este tipo de OI. (17)(58)

Desde entonces se han realizado estudios sobre el uso de denosumab en niños con OI tipo VI, OI causada por mutaciones SERPINF1, y en pacientes con mutaciones COL1A1 o COL1A2. Estudios recientes como los de Hoyer-Khun et al. (55) muestran mejoras notables en la mineralización ósea de la columna vertebral al año del tratamiento.

La forma de actuación del denosumab es diferente al de los bifosfonatos administrados de manera clásica, ya que al unirse al RANK bloquea la maduración y la activación de los osteoclastos, evitando su unión a la matriz ósea. Además, posee una ventaja frente a los bifosfonatos, y es que este medicamento es eliminado dentro de los 3-4 meses siguientes a su administración, mientras que los bifosfonatos son almacenados en los huesos durante años lo que hace menos predecible su seguridad a largo plazo. (17)(28)

#### Inhibidores de Catepsina k (Catk), Odanacatib.

La catepsina K es una cisteinproteasa que se expresa de manera abundante en los osteoclastos, localizándose en los lisosomas, en el borde rugoso del osteoclasto maduro y en la laguna de resorción sobre la superficie ósea. La catepsina K posee una función importante en el remodelado óseo, y la inhibición farmacológica de esta enzima puede ser una futura opción terapéutica en procesos que cursan con un aumento de la resorción ósea. (17)

La situación actual de la catepsina K se encuentra en estudio en cuanto a su utilidad frente a fracturas y formación osteogénica. Walia et al. (59) , este mismo año, publicaron resultados en ratones, donde se demostró la función de los precursores de osteoclastos periósticos y su contribución a la formación de hueso perióstico en ausencia de CatK, con lo que no solo se describen una nueva función de inhibidores de CatK en el tratamiento de trastornos esqueléticos, sino que deducen que se podría aumentar el tratamiento ante interacciones osteoinmunológicas (59) .

### Tratamiento hormonal

Para favorecer la formación ósea se propone el uso de Hormona del Crecimiento (GH), inhibidores de la serotonina e inhibidores de la esclerostina. Es importante resaltar que otros tratamientos coadyuvantes como la Hormona Paratiroidea (PTH) está contraindicada en niños. (17)(18)(20)

# ANTECEDENTES



Son conocidos los estudios de la repercusión que los bifosfonatos tienen en la cronología de la erupción dental (Tabla 2) . Sin embargo, la mayoría de estos estudios han sido realizados con animales, y una escasa minoría analiza el momento de erupción de pacientes con este tratamiento. Además, un porcentaje de estos estudios se refieren a tratamiento con bifosfonatos en pacientes con otro tipo de patologías óseas.

	<b>Bifosfonato</b>	<b>Sujetos</b>	<b>Estudio</b>
<b>Grier y Wise (1998)</b>	Pamidronato	Ratas	Erupción
<b>O´Connell et al. (1999)</b>	No especifica	Humanos	Alteraciones orales
<b>Malgren et al. (2002)</b>	No especifica	Humanos	Alteraciones orales
<b>Massa et al. (2006)</b>	Aledronato	Ratas	Estructura dentina y esmalte
<b>Bradaschia-Correa et al. (2007)</b>	Aledronato	Ratas	Erupción y formación dental
<b>Kamoun-Goldrat et al.(2008)</b>	No especifica	Humanos	Erupción dental
<b>Hiraga et al. (2010)</b>	Zoledronato	Ratas	Erupción dental y alteraciones
<b>Bradaschia-Correa et al. (2013)</b>	Aledronato	Ratas	Rankl y erupción dental
<b>Bradaschia-Correa et al. (2013)</b>	Aledronato	Ratas	Desarrollo radicular
<b>Tuncer et al. (2016)</b>	Pamidronato	Ratas	Erupción dental y crecimiento
<b>Vuorimies (2017)</b>	Pamidronato/ zoledronato	Humanos	Erupción dental

Tabla 2. Resumen de los estudios realizados y su principal objetivo.

## 2.1 ERUPCIÓN DENTAL Y BIFOSFONATOS (EXPERIMENTACIÓN ANIMAL)

Las primeras investigaciones fueron realizadas por Grier y Wise (44) en el año 1998, cuando los bifosfonatos comenzaron a ser pautados como tratamiento de elección en la OI. El pamidronato administrado en ratas dio como resultados que las células del folículo no se veían afectadas, sin embargo si se registró un retraso en el tiempo de erupción.

Los estudios en animales sometidos a tratamiento con bifosfonatos continuaron, siendo Massa et al. (60) junto con Bradaschia-Correa (45) quienes volvieron a investigar sobre el efecto de la medicación en la erupción arrojando como resultados la falta de erupción dental y de formación de raíz, aparición de

anquilosis y de lesiones del epitelio y el folículo dental en las ratas tratadas con aledronato.

En 2010, Hiraga et al. (5), administrando un tratamiento de zoledronato a ratas concluyeron que el tratamiento con este bifosfonato durante el desarrollo del diente tiene el potencial de inhibir la erupción del diente, deteriorar su formación e inducir varios tipos de anomalías dentales. Sin embargo, reconocen que la evidencia clínica para respaldar los resultados es limitada en el momento de sus investigaciones siendo necesaria la aplicación de estudios clínicos en humanos para analizar las implicaciones de los bifosfonatos en el desarrollo dental en poblaciones pediátricas.

Bradaschia-Correa (46) realizando pruebas de inmunohistoquímica en ratas, evalúan el efecto del aledronato sobre la osteoclastogénesis y la expresión de las proteínas reguladoras de la activación de los osteoclastos. La expresión de RANKL en los sujetos con bifosfonato fue inhibida durante el tratamiento.

Tuncer et al. (47) continuando las investigaciones en animales, ofrecen como resultado que el tratamiento con pamidronato durante el desarrollo del diente puede alterar la erupción dental, la formación y la morfología, así como el patrón de crecimiento mandibular en ratas recién nacidas. Al igual que el resto de investigaciones en animales, concluyen que sus estudios deben ser respaldados por ensayos clínicos para determinar el alcance de los efectos del tratamiento con bifosfonatos sobre el desarrollo dental y el desarrollo craneal en la población pediátrica.

Los estudios en animales arrojan datos de retraso eruptivo cuando se aplican bifosfonatos de manera continua durante el proceso de desarrollo y de erupción dental en los sujetos. Además, el análisis inmunohistoquímico aporta información sobre la inhibición de los mediadores de la osteoclastogénesis, que se ve modificada con el tratamiento. Sin embargo, es necesaria evidencia clínica para apoyar los resultados de las investigaciones animales, y estos estudios hasta el momento son escasos.

## 2.2 ERUPCIÓN DENTAL Y BIFOSFONATOS (OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA)

Las primeras investigaciones en humanos fueron llevadas a cabo por O'Connell et al. (39) Este grupo de investigación observó las alteraciones orales que se producían en pacientes con OI tipo III y IV. Su muestra contaba de 40 niños, de los cuales 8 presentaban una mutación genética de forma recesiva. En su metodología no especifica si algunos de los pacientes estaban sometidos a algún tipo de tratamiento. Sus resultados concretan que la erupción dental retardada

no estaría presente en los pacientes con esta enfermedad. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Malgrem et al. (40), donde la erupción dental era apropiada para la edad en todos menos en uno de los 68 pacientes estudiados, sin embargo tampoco evidencia si existen pacientes en tratamiento.

Kamoun-Goldrat et al. (61) estudio la erupción dental de un grupo de 33 niños con OI en tratamiento con bifosfonatos, pero no concretan qué bifosfonato es el empleado en cada caso. Para generar los resultados, utilizó en sus investigaciones un grupo control de pacientes con OI pero sin tratamiento. En sus observaciones, obtuvo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con bifosfonatos y los controles sin tratamiento en cuanto a la erupción dental. La terapia con bifosfonatos se asocio a una media de 1,67 años de retardo en la erupción dental. En este estudio se demostró que la terapia con bifosfonatos retrasa la erupción de los dientes en los seres humanos, en consonancia con las investigaciones anteriores en animales y sus efectos en las ratas. Concluyen la erupción dental diferida es un efecto secundario menor de la terapia para la OI con bifosfonatos. Sin embargo, deberíamos considerar la erupción diferida del diente, particularmente porque puede aumentar la cantidad de dientes impactados en pacientes que ya sufren o son susceptibles de trastornos dentales

Number of delayed teeth	Controls	Bisphosphonate-treated OI patients				
		All patients	With DI	Without DI	Low dose of BP	High dose of BP
0	31	16	6	10	12	4
1	1	5	1	4	3	2
2	1	4	3	1	0	4
≥ 3	0	8	5	3	2	6

Tabla 3. Resultados obtenidos por Kamoun-Goldrat et al.(Kamoun-Goldrat 2008) donde se observan el numero de dientes erupcionados con retraso respecto a sus controles. Tomada de Kamoun-Goldrat et.al

Un último estudio publicado en el año 2017 por Vuorimies (62), en el marco de una investigación mas amplia, analiza la cronología dental en 16 pacientes con OI y en tratamiento con bifosfonatos. Para sus resultados, analizaron radiografías panorámicas y revisaron las historias clínicas de los pacientes. Se compararon los resultados con un grupo control formado por niños sanos de las mismas características que el grupo de estudio. Como conclusiones, aportan que

el tratamiento con bifosfonatos retrasaría el desarrollo y la erupción de la dentición permanente en pacientes con OI. Sin embargo, apoyados en estudios anteriores y en sus propios resultados que muestran que la erupción y el desarrollo de la dentición permanente está acelerado en niños con OI, la demora general debida a la exposición a bifosfonatos en dosis terapéuticas probablemente normalice el momento de la dentición permanente a un nivel comparable al de los niños no afectados.

# JUSTIFICACIÓN

Son pocos los estudios que observan los efectos que pueden causar los bifosfonatos en cuanto a la erupción dental en pacientes pediátricos. Las investigaciones con animales han arrojado diferentes resultados en los últimos años, sin embargo todos los autores concluyen que la evidencia clínica para apoyar los resultados en este tipo de investigaciones es limitada, siendo necesaria la aplicación de estudios clínicos en humanos para analizar la participación de los bifosfonatos en la erupción dental.

Los bifosfonatos son medicamento que se acumulan durante años antes de ser eliminados del cuerpo humano. Hasta el momento, los estudios publicados no incluyen este parámetro como un posible factor, ya que no se encontraron estudios longitudinales observacionales que pudieran responder a esto.

Los pacientes con OI reciben tratamiento con bifosfonatos desde hace más de dos décadas, sin embargo los protocolos de administración, al igual que la medicación, han cambiado a lo largo de los últimos años.

Otros fármacos, como el denosumab, han parecido recientemente en la terapéutica de estos pacientes, sin embargo no existen estudios publicados que analicen su participación en la modificación o no de los patrones de erupción.

Un estudio detallado del paciente, con los resultados que el mapeo genético nos ofrece, hacen que el tratamiento actual se encuentre basado en las características propias de cada individuo afectado con OI, siendo un tratamiento individualizado. En función de esto, creemos necesaria una actualización de las investigaciones relacionadas con la erupción y los pacientes de OI, realizando una metodología descriptiva y desarrollando cada caso de una manera mas individualizada de manera longitudinal en el tiempo.

# HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVO

## Hipótesis de trabajo

La OI es una enfermedad genética caracterizada por la fragilidad ósea y la tendencia a las fracturas óseas a lo largo de la vida de los pacientes afectados. El tratamiento de elección para esta enfermedad son los bifosfonatos, habiendo sido incorporado en los últimos años el denosumab en la terapéutica. Estos medicamentos tienen como acción principal la inhibición de la osteoclastogénesis, la cual se encuentra en íntima relación con la erupción dental.

En conocimiento de esto, consideramos que la administración de bifosfonatos y denosumab en pacientes con osteogénesis imperfecta retrasaría el proceso eruptivo dental.

## Objetivo general

Observar si existe un cambio en la edad de erupción dental en pacientes con OI comparada con un grupo control

## Objetivos específicos

- Analizar si el tratamiento con antiresortivos en pacientes con OI produce alteraciones en la edad de erupción dental con respecto a pacientes con OI sin tratamiento
- Establecer si existe relación entre el tipo de medicación y la edad de erupción dental en OI
- Comprobar si la DI puede influir en la edad de erupción dental



## MATERIAL Y MÉTODO

El presente trabajo de investigación se encuentra integrado en un Proyecto más amplio, aprobado y financiado por la Fundación Mutua Madrileña en su X Convocatoria de Ayudas a Proyectos de Investigación en Salud 2013 (AP123942013), bajo la dirección del investigador principal, M. Joaquín de Nova García. (Anexo 1)

La investigación se ha basado en el análisis de exploración clínica, registros fotográficos y radiográficos de una muestra de niños con diferentes tipos de OI, y revisión de las historias clínicas.

Con respecto al diseño, se trata de un estudio observacional descriptivo de tipo transversal en el cual se analiza una cohorte de sujetos (niños con OI).

## Aspecto ético

El estudio fue aceptado por el comité de ética (Anexo 1) y todos los pacientes firmaron el Consentimiento Informado (Anexo 2). Así, se respetó la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal en todo momento mediante la codificación de los pacientes por números consecutivos de acuerdo al orden de acceso al estudio.

## Muestra

### 1. Muestra del estudio

La muestra del estudio se compone de 53 niños, con edades comprendidas entre los 6 meses y los 12 años, todos ellos con OI. 32 de estos niños tendrían edades comprendidas entre los 12 y los 5 años, y 21 contarán con edades entre los 6 y los 41 meses en el momento de la exploración. Estos pacientes acuden a la clínica del título propio de “Especialista en odontología integrada en el niño con necesidades especiales” de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

#### 1.1 Criterios de inclusión

Para la selección de la muestra se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Niños y adolescentes de ambos sexos, con edad comprendida entre los 3 meses y los 12 años en el momento de la exploración.
- Diagnóstico confirmado de OI, independientemente del tipo.
- Historia clínica completa.

- Asentimiento del niño y consentimiento informado aportado por los tutores.

## 1.2 Criterios de exclusión

Se aplicaron los siguientes criterios de exclusión en la muestra:

- Niños pendientes de confirmar enfermedad
- Patología sistémica diferente de OI

Después de aplicar los criterios de inclusión y de exclusión la muestra se redujo a 51 niños, 30 de ellos con edades comprendida entre los 5 y los 12 años, y 21 de ellos entre los 6 meses y los 41 meses.

## Material

Antes del comienzo del estudio, se obtuvo el consentimiento informado de los tutores y se informó a los niños del procedimiento.

La recolección de los datos de la muestra se obtuvo de dos fuentes:

1. De los obtenidos a través de la exploración clínica de los niños, realizada por un odontólogo.
2. De los aportados por los padres a través de un cuestionario con un odontograma proporcionado por nuestro grupo de estudio, en el cual el padre al visualizar la emergencia clínica del diente erupcionando anotaría la fecha de su primera visualización.

Los datos odontológicos se obtuvieron con los siguientes recursos:

- para la exploración clínica: se utilizaron guantes, mascarilla, y un equipo de exploración compuesto por un espejo y una sonda. Todas las exploraciones se realizaron bajo una luz directa de un equipo dental, y se registraron los datos en un odontograma (ANEXO 3)
- para el cuestionario/ficha: se elaboró un odontograma visual, con ambas denticiones y diferentes colores, dividido en cuadrantes para la facilitación de su comprensión. (ANEXO 4)

Se decidió recoger datos exclusivamente de la dentición temporal y la dentición mixta 1ª fase debido a que la cronología de erupción se localiza en un periodo de tiempo menor que si analizásemos toda la dentición permanente en su conjunto.

Además, se completaron las historias clínicas, aportando datos como el tipo de OI, la mutación genética, y los informes de cada tratamiento, proporcionado por los pediatras responsables.

## Muestras controles

Se obtuvo una muestra control, procedente de dos estudios. La primera muestra fue adquirida de un estudio anterior, que analizaba la cronología dental en la dentición permanente de 752 niños de origen español revisados en la Comunidad de Madrid. Dicha muestra, obtenida del estudio de Bruna M. Et al (63) fue utilizada para la erupción de la dentición permanente, en concreto la dentición mixta 1ª fase de nuestro estudio.

DIENTE	MAXILAR				MANDIBULA			
	DERECHA		IZQUIERDA		DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS	MED	DS	MED	DS
IC	7,52	0,60	7,51	0,60	7,39	0,85	7,02	0,69
IL	8,88	0,74	8,86	0,72	9,16	1,35	8,04	0,75
1M	7,14	0,61	7,85	0,96	8,83	1,63	7,88	1,03

Tabla 4. Tabla modificada de los resultados obtenidos en el estudio de bruna et al. Tomada de Bruna et al.

La segunda muestra control fue la utilizada para el grupo de niños con edades entre 6 meses y 41 meses. En este grupo fue la dentición primaria la que fue objeto de estudio en cuanto a su cronología de erupción. El estudio del cual obtuvimos los datos fue el realizado por Burgueño et al. (8), en el cual se registra la erupción temporal de una muestra de 1250 sujetos de origen español en la Comunidad de Madrid.

Además, se añadieron dos sujetos controles sanos en el grupo de dentición temporal, cuyos hermanos mellizos formaban parte de la muestra de estudio, para poder comparar entre ambos.

DIENTE	MAXILAR			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	Media	DE	Media	DE
IC	14,88	2,90	14,92	2,84
IL	15,28	2,74	15,24	2,78
C	26,15	4,41	24,93	3,98
1M	21,55	3,88	21,59	4,52
2M	32,81	4,37	33,24	4,35
DIENTE	MANDÍBULA			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	Media	DE	Media	DE
IC	10,96	1,88	12,31	2,52
IL	23,28	5,27	24,20	5,68
C	25,72	3,80	25,62	3,86
1M	21,75	3,76	21,70	3,71
2M	32,41	4,48	32,49	4,35

Tabla 5. Resultados obtenidos por Burgueño et al. Tomada de Burgueño et al. (Burgueño L. 2014)

## Variables

- Osteogénesis imperfecta: Presentar la enfermedad de OI. Variable independiente primaria.
- Tratamiento para la osteogénesis imperfecta: Ser tratado con medicación antiresortiva o no ser beneficiario de ningún tipo de medicación. Variable independiente.
- Tratamiento específico para la OI: diferenciando la medicación en pamidronato, zolendronato, neridronato y denosumab. Variable independiente.
- Tipo de osteogénesis: siguiendo la clasificación de Sillence. Variable independiente.

- Edad de erupción dental: momento de emergencia clínica de cada pieza dental. Variable dependiente.
- Presencia de Dentinogénesis imperfecta. Variable independiente.

VARIABLE	TIPO	DEPENDIENTE/INDEPENDIENTE
OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA	Dicotómica	independiente
TRATAMIENTO	Dicotómica	independiente
TIPO DE TRATAMIENTO	cualitativa	independiente
TIPO DE OI	cualitativa	independiente
EDAD ERUPCION	cuantitativa	dependiente
DENTINOGENESIS IMPERFECTA	dicotómica	independiente

Tabla 6. Variables del estudio

## Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS 25.0 para Windows.

Se realizó en primer lugar una estadística descriptiva de las variables cuantitativas para la descripción de las muestras y los test de normalidad.

Para la comparativa entre la muestra y los grupos control se procedió a la realización de t de Student cuando asumimos la normalidad en los datos. Posteriormente se contrastó con un test de Levene. Como la muestra arrojó algunos datos de no normalidad, se realizó el test no paramétricos Mann-Whitney en la comparación de dos grupos.

Para la comparativa entre los diferentes tipos de tratamientos y la relación del tipo de osteogénesis, se realizó análisis de la varianza. ANOVA fue utilizado para la comparación de múltiples grupos, al igual que el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

Finalmente, los resultados para la comparación de dos muestra sobre el mismo sujeto, es decir, cuando comparamos dientes por hemiarcada, se llevó a cabo mediante t de Student pareada junto con un test no paramétrico de Wilcoxon.(64)(65)(66)

Todo ello se realizó con un intervalo de confianza del 95%, ( $p < 0,05$ )

## Dificultades y limitaciones del estudio

La muestra del estudio pertenece a un grupo de enfermedades de las denominadas “enfermedad rara”, por lo cual el número de pacientes sometidos a estudio debe ser considerado observando el universo de la muestra.

La clasificación de la OI es clínica, por lo tanto algunos de los pacientes a lo largo de su vida cambiarán de definición del tipo de OI que presentan, al igual que muchos no pueden ser aun clasificados en un único grupo. Estos pacientes sin clasificación definida no se muestran como perdidos, si no que los agrupamos bajo la denominación “Sin Clasificar” (SC)

El tratamiento antiresortivo es dependiente de la densidad ósea del paciente, siendo imposible protocolizar grupalmente a estos pacientes. Cada tratamiento es individualizado dependiendo de los signos clínicos.

El denosumab es un medicamento reciente, por lo tanto la muestra de pacientes con este tipo de tratamiento aún debe ampliarse.

La muestra de 51 niños, se ve alterada en cuanto que nuestra  $n$  será analizada diente por diente, así  $n$  se verá reducida según se encuentren las piezas presentes o no en el momento de la exploración dental.

# RESULTADO



## 1. Estudio descriptivo de la muestra

### 1.1 Clasificación de OI

Dividimos a los pacientes según la clasificación clínica diagnosticada de OI. Los pacientes que no han podido ser clasificados en un único grupo por la variedad de su cuadro clínico los agrupamos en pacientes “sin clasificar” (SC), los cuales formaron el grupo con mayor número de sujetos seguido por el grupo de OI tipo III. OI tipo VI solo contó con un sujeto.

TIPOS DE OI		
SC	24	47,1%
I	9	17,6%
III	11	21,6%
IV	4	7,8%
V	2	3,9%
VI	1	2,0%

Tabla 7. Clasificación según el tipo de OI

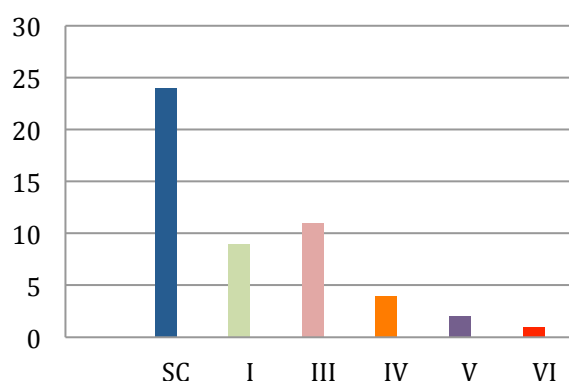


Gráfico 1. Clasificación según el tipo de OI

### 1.2 Tratamiento

Se dividieron dos grupos según si habían recibido tratamiento antiresortivo o no. A continuación, realizamos 4 subgrupos dependientes del tipo de medicamento administrado. El pamidronato es el bifosfonato que mas ha sido utilizado como tratamiento, mientras que el denosumab al ser una medicación novedosa solo se administro a 3 sujetos de la muestra. La mayoría de los pacientes con OI cambian de medicación a lo largo de su vida, por tanto muchos de lo sujetos de la muestra recibieron mas de un tratamiento diferente (tabla 10), siendo un único niño tratado con 3 combinaciones diferentes de medicación.

TRATAMIENTO ANTIRESORTIVO		
NO	17	33,3%
SI	34	66,7%

Tabla 8. Clasificación según tratamiento o no

TIPO DE TRATAMIENTO		
PAMIDRONATO	27	52,9%
ZOLENDRONATO	21	41,2%
NERIDRONATO	1	2,0%
DENOSUMAB	3	5,9%

Tabla 9. Clasificación según el tipo de tto

Se estableció una tabla con la frecuencia de presencia clínica de dentinogénesis imperfecta (DI) en los sujetos de la muestra. Solo 15 pacientes presentaban DI , independientemente del tipo de dentición estudiada.

DENTINOGENESIS IMPERFECTA		
NO	36	70,6%
SI	15	29,4%

Tabla 10. Frecuencia de DI

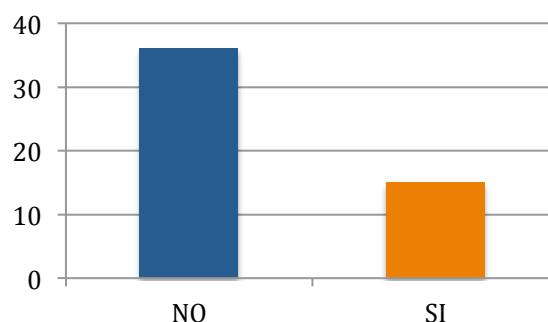


Gráfico 2. Frecuencia de DI

## 2. Edad eruptiva en dentición permanente en niños con OI

Se observaron las piezas dentales presentes para establecer la edad de erupción de cada uno de los dientes en todos los pacientes con OI, independientemente de su tratamiento (Tabla 11) . Nuestra muestra procedía de 51 pacientes, de los cuales 30 se clasificaron en dentición permanente. El primer diente en erupcionar de la dentición permanente incisivo central mandibular izquierdo, a los 8,76 años de edad. Dentro de la etapa de dentición mixta 1ª fase, el incisivo lateral superior derecho sería el último diente en emerger clínicamente.

	MAXILAR				MANDÍBULA			
	DERECHA		IZQUIERDA		DERECHA		IZQUIERDA	
DIENTE	MED	DS	MED	DS	MED	DS	MED	DS
IC	8,82	2,64	9,05	2,64	8,90	3,05	8,76	3,08
IL	10,27	2,33	10,07	2,39	9,41	2,62	9,35	2,75
1M	9,15	2,69	9,29	2,67	8,90	2,65	8,92	2,70

Tabla 11. Edades de erupción en dentición permanente estudiada y sus DS

### 3. Análisis comparativo de la edad de erupción interarcada en dentición permanente

Se realizó un análisis comparativo interarcada para cada diente estudiado (tabla 12), donde se confirmó que no existían diferencias estadísticamente significativas al 95% en la edad de erupción para ninguna de las parejas estudiadas.

PARES	MED	DS	Sig (bilateral)
11-21	-,0134	,22198	,769
12-22	,1028	,32830	,245
16-26	-,0254	,11658	,329
31-41	-,0198	,10334	,327
32-42	-,1444	,63374	,332
36-46	0,0045	,02237	,328

Tabla 12. Comparativa edad de erupción interarcada

### 4. Análisis comparativo entre el tipo de OI y la edad de erupción en la dentición permanente

Estudiamos la existencia o no de diferencias significativas entre las edades medias de erupción de cada diente según el tipo de OI que presentaba cada paciente (Tipo I, III, IV y VI). Los resultados fueron obtenidos después de realizar el test ANOVA y Kruskal-Wallis, donde se encontró que, aunque los pacientes con OI tipo I presentaban mayor retraso en la edad de erupción, no existen diferencias estadísticamente significativas al 95% entre la edad de erupción de la dentición permanente en los diferentes tipos de OI. (Tabla 13 en ANEXO 5)

## 5. Análisis comparativo de la edad de erupción en niños con OI sin tratamiento y niños con OI con tratamiento.

Se compraron las edades de erupción de cada diente de los niños con OI que nunca habían recibido tratamiento antiresortivo con la edad de erupción dental de los niños con OI que habían recibido tratamiento antiresortivo, independientemente del tipo de medicamento. Los primero molares fueron los que presentaron mayor diferencias de edad, estableciéndose alrededor de un año de retraso en la erupción en niños que no habían recibido tratamiento. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 95% en ninguno de los casos. (tablas 14 y 15)

MAXILAR										
DERECHA						IZQUIERDA				
DIENTE	NO		SI		SIG	NO		SI		SIG
	MED	DS	MED	DS		MED	DS	MED	DS	
IC	8,91	2,57	8,77	2,73	,905	9,52	2,33	8,85	2,80	,587
IL	10,18	2,23	10,29	2,46	,933	10,11	2,47	10,05	2,46	,967
1M	9,98	2,03	8,84	2,89	,387	9,98	2,03	9,01	2,90	,467

Tabla 14. Comparación de edad eruptiva en dentición permanente maxilar entre pacientes con OI que recibieron tto y pacientes con OI sn tto y su significación

MANDÍBULA										
DERECHA						IZQUIERDA				
DIENTE	NO		SI		SIG	NO		SI		SIG
	MED	DS	MED	DS		MED	DS	MED	DS	
IC	9,05	2,63	8,84	3,24	,881	8,61	2,73	8,81	3,27	,877
IL	9,59	2,25	9,31	2,85	,824	9,59	2,47	9,24	2,93	,803
1M	9,78	2,32	8,62	2,74	,361	9,78	2,32	8,63	2,82	,381

Tabla 15. Comparación de edad eruptiva en dentición permanente mandibular entre pacientes con OI que recibieron tto y pacientes con OI sin tto y su significación

## 6. Análisis comparativo de edad de erupción dental en dentición permanente entre los diferentes tipos de medicación

Para poder estudiar si existían diferencias entre la edad de erupción dental permanente entre los pacientes con diferentes tratamientos, se formaron 4 grupos, uno para cada medicación recibida. El pamidronato fue el tratamiento más común (n=27), seguido del zoledronato (n=21), denosumab (n=3) y neridronato (n=1). Dentro de nuestra muestra, 17 pacientes solo habían recibido un único tipo de tratamiento hasta el momento de la recogida de los datos, 16 pacientes habían recibido dos medicaciones diferentes, mientras que solo 1 paciente había sido tratado con 3 medicamentos distintos.

En las tablas 16 y 17 se observan las edades obtenidas en los pacientes tratados con pamidronato y su comparación con los pacientes que nunca recibieron este tratamiento. Aunque estos pacientes mostraron un retraso eruptivo con respecto a los pacientes que sin pamidronato, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

MAXILAR										
DERECHA						IZQUIERDA				
DIENTE	NO		SI		SIG	NO		SI		SIG
	MED	DS	MED	DS		MED	DS	MED	DS	
IC	8,51	2,25	9,08	2,98	,591	8,80	2,21	9,25	3,03	,689
IL	10,10	2,01	10,35	2,57	,845	10,01	2,03	10,08	2,57	,964
1M	9,01	2,14	9,26	3,16	,833	9,26	2,11	9,31	3,12	,971

Tabla 16. Análisis comparativo de edad de erupción dental entre pacientes con tto de pamidronato y pacientes no se trataron con pamidronato y su significación

MANDÍBULA										
DERECHA						IZQUIERDA				
DIENTE	NO		SI		SIG	NO		SI		SIG
	MED	DS	MED	DS		MED	DS	MED	DS	
IC	8,65	2,41	9,04	3,43	,752	8,36	2,47	9,01	3,46	,597
IL	9,24	2,23	9,52	2,96	,815	9,26	2,30	9,40	3,10	,919
1M	8,80	2,35	8,96	2,90	,889	8,80	2,35	9,00	3,01	,862

Tabla 17. Análisis comparativo de edad de erupción dental entre pacientes con tto de pamidronato y pacientes que no se trataron con pamidronato y su significación

Los pacientes que fueron tratados con zoledronato no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la edad de erupción dental con respecto a los pacientes a los que nunca les suministraron esta medicación. Se observó que los pacientes sometidos a terapia con zoledronato mostraban un adelanto eruptivo, sin embargo no se hallaron diferencias estadísticamente significativas al 95% en ninguno de los dientes observados. (tabla 18 y 19)

MAXILAR										
DERECHA						IZQUIERDA				
DIENTE	NO		SI		SIG	NO		SI		SIG
	MED	DS	MED	DS		MED	DS	MED	DS	
IC	9,26	2,63	8,37	2,66	,400	9,90	2,43	8,33	2,68	,151
IL	10,63	2,31	9,91	2,42	,524	10,39	2,45	9,81	2,45	,647
1M	9,67	2,39	8,53	3,01	,335	9,67	2,39	8,78	3,07	,469

Tabla 18. Análisis comparativo de edad de erupción dental entre pacientes con tto de zoledronato y pacientes que no se trataron con zoledronato y su significación

MANDÍBULA										
DERECHA						IZQUIERDA				
DIENTE	NO		SI		SIG	NO		SI		SIG
	MED	DS	MED	DS		MED	DS	MED	DS	
IC	9,19	2,63	8,62	3,46	,639	8,93	2,71	8,58	3,50	,774
IL	9,78	2,52	8,99	2,78	,502	9,98	2,50	8,71	2,95	,315
1M	8,27	2,84	9,56	2,50	,233	9,57	2,50	8,27	2,84	,245

Tabla 19. Análisis comparativo de edad de erupción dental entre pacientes con tto de zoledronato y pacientes que no se trataron con zoledronato y su significación

El tratamiento con denosumab solo fue administrado en 3 pacientes de la muestra, mientras que el neridronato solamente en 1 paciente. Debido a la baja incidencía dentro de la muestra no realizamos tablas comparativas con respecto al resto de los grupos.

## 7. Análisis comparativo de la edad de erupción dental de niños con OI contra un grupo control en la dentición permanente

La muestra seleccionada como grupo control procedente del estudio de Bruna et al. (Bruna M, 2010) mostraba una erupción dental del primer diente permanente a los 7,02 años de edad, siendo este el incisivo central inferior izquierdo. El incisivo lateral superior derecho sería el diente que mas tarde se presenta clínicamente, completando la dentición mixta 1ª fase a los 9,16 años de edad. Con respecto a la muestra, el primer diente en erupcionar coincidiría con la muestra siendo el incisivo central inferior izquierdo, mientras que completaría la dentición mixta 1ª fase el incisivo lateral superior derecho.

Realizando el análisis comparativo entre el grupo control de la dentición permanente y nuestra muestra, se observan que habría diferencias estadísticamente significativas al 95% en la edad de erupción dental, siendo la erupción de los niños con OI retrasada con respecto a la muestra. Esto no se cumplió en todas las edades de erupción, ya que el incisivo lateral inferior derecho y los primeros molares inferiores no presentaban diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control.

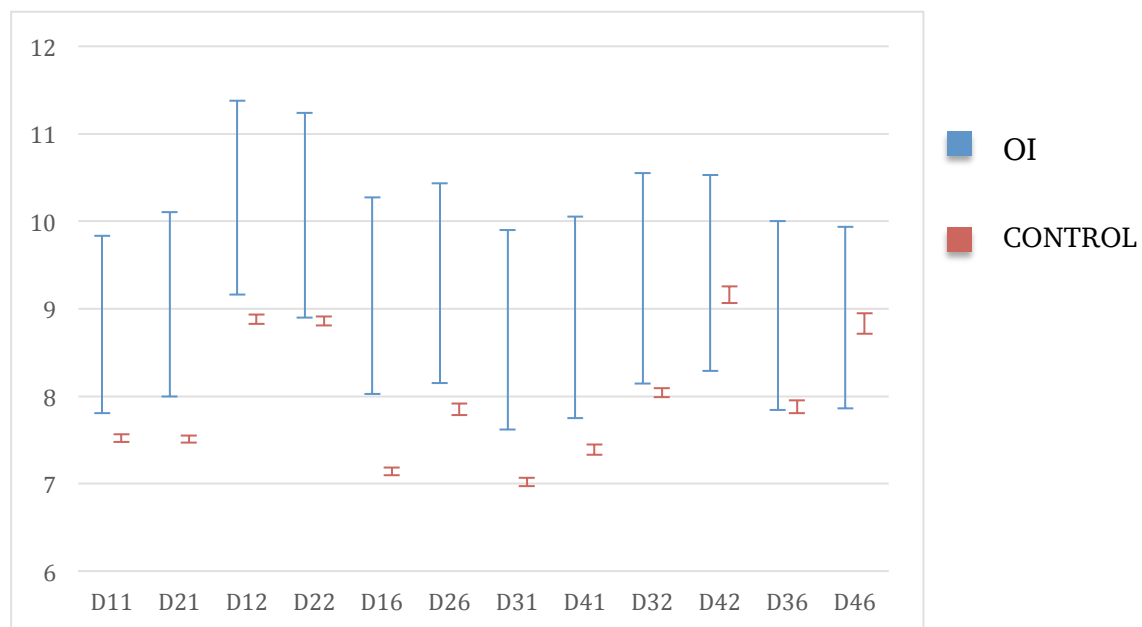


Gráfico 3. Comparación de edad de erupción dental y sus desviaciones estándar de la dentición permanente y la muestra control



## 8. Análisis comparativo entre la edad de erupción permanente y dentinogénesis imperfecta

En la comparación de edad eruptiva y la presencia o no de dentinogénesis imperfecta se mostraron resultados diferentes. En el caso de la arcada superior, el incisivo lateral izquierdo junto con el molar superior derecho se verían adelantados con respecto a sus homólogos en pacientes sin DI, mientras que esto mismo se produciría en la arcada inferior en ambos molares inferiores y el incisivo lateral derecho. (Tabla 20 y 21)

MAXILAR										
DERECHA						IZQUIERDA				
DIENTE	NO		SI		SIG	NO		SI		SIG
	MED	DS	MED	DS		MED	DS	MED	DS	
IC	9,13	2,71	7,07	1,31	,155	9,44	2,68	7,07	1,31	,103
IL	10,60	2,25	7,07	0,83	,098	10,51	2,40	8,10	0,91	,019
1M	9,53	2,81	7,42	0,93	,019	9,56	2,77	7,64	1,00	,057

Tabla 20. Análisis comparativo entre edad de erupción de pacientes con DI y pacientes sin DI en maxilar

MANDÍBULA										
DERECHA						IZQUIERDA				
DIENTE	NO		SI		SIG	NO		SI		SIG
	MED	DS	MED	DS		MED	DS	MED	DS	
IC	9,05	2,85	8,36	3,90	,633	8,89	2,88	8,27	3,97	,669
IL	9,72	2,68	7,47	1,51	,010	9,72	2,77	7,23	1,51	,153
1M	9,37	2,72	7,01	1,12	,008	9,42	2,79	7,03	1,16	,010

Tabla 21. Análisis comparativo entre edad de erupción de pacientes con DI y pacientes sin DI en mandíbula

## 9. Edad eruptiva en dentición temporal en niños con OI

Se estableció la edad de erupción dental los dientes temporales en todos los pacientes con OI, independientemente de su tratamiento (Tabla 21) . La muestra con dentición temporal o dentro del rango de edad eruptiva de esta constaba con 21 pacientes. El primer diente en erupcionar fue el incisivo central mandibular izquierdo, a los 29,04 meses de edad y una desviación estándar de 19,33 meses. El segundo molar superior derecho seria el último diente en emerger clínicamente.

DIENTE	MAXILAR				MANDÍBULA			
	DERECHA		IZQUIERDA		DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS	MED	DS	MED	DS
IC	32,85	18,31	31,78	18,40	29,12	19,24	29,04	19,33
IL	34,05	18,15	34,59	17,50	38,15	17,36	38,15	17,36
C	34,42	17,69	42,91	23,05	37,24	16,90	37,24	16,90
1M	34,51	17,59	34,42	17,69	34,65	17,41	35,79	17,31
2M	48,36	13,87	46,09	14,92	43,12	15,23	44,70	14,90

Tabla 21. Edades de erupción dental en dentición temporal en niños con OI.

## 10. Análisis comparativo de la edad de erupción interarcada en dentición temporal

No se pudo establecer relación comparativa entre las edades de erupción interarcada debido a que algunos grupos de dientes no mostraban una muestra suficiente.

## 11. Análisis comparativo de la edad de erupción en dentición temporal en niños con OI sin tratamiento y niños con OI con tratamiento.

Fue realizada un análisis comparativo entre los niños que si recibieron tratamiento antiresortivo específico para la OI contra los niños que nunca han sido tratados con esta terapia, independientemente del tipo de medicamento.

MAXILAR										
DERECHA						IZQUIERDA				
DIENTE	NO		SI		SIG	NO		SI		SIG
	MED	DS	MED	DS		MED	DS	MED	DS	
IC	30,96	20,34	34,06	17,81	,738	30,96	20,34	32,25	18,10	,887
IL	28,76	19,87	38,75	16,14	,271	31,62	19,73	36,72	16,50	,564
C	44,60	31,16	42,18	16,01	,858	44,60	31,16	41,41	14,98	,800
1M	34,63	19,68	34,44	17,36	,984	34,63	19,68	34,30	17,36	,972
2M	55,72	21,89	46,25	12,38	,431	45,69	23,26	46,25	12,38	,960

Tabla 22. Análisis comparativo de edad de erupción dental temporal maxilar entre pacientes de OI con tto y pacientes de OI sin tto y su significación

En las tablas 22 y 23 puede observarse que no existen diferencias estadísticamente significativas al 95% en la edad de erupción de la dentición temporal en niños que recibieron tratamiento y niños sin tratamiento.

DIENTE	MANDÍBULA									
	DERECHA					IZQUIERDA				
	NO		SI		SIG	NO		SI		SIG
	MED	DS	MED	DS		MED	DS	MED	DS	
IC	27,26	21,47	30,21	18,70	,738	27,13	21,47	30,21	18,70	,733
IL	33,80	20,71	41,41	14,98	,439	33,80	20,71	41,41	14,98	,439
C	32,45	18,83	42,41	15,98	,324	32,45	18,83	41,41	14,98	,324
1M	31,81	19,45	36,64	16,81	,590	34,63	19,68	36,48	16,81	,844
2M	42,05	20,34	43,64	13,64	,874	47,52	21,00	43,64	13,62	,721

Tabla 23. Análisis comparativo de edad de erupción dental temporal maxilar entre pacientes de OI con tto y pacientes de OI sin tto y su significación

## 12. Análisis comparativo de edad de erupción dental en dentición temporal entre los diferentes tipos de medicación

Se compararon las edades de erupción dental temporal de los pacientes que habían recibido pamidronato con el resto de pacientes (tablas 24 y 25). En este caso no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 95%. Esto mismo sucedió al comparar los pacientes en terapia de zoledronato. Estos pacientes mostraron edades de erupción dental temporal similares a los que nunca habían sido tratados con zoledronato. Estos resultados se muestran en las tablas 26 y 27.

Nos se pudieron establecer comparaciones con el resto de medicación debido a la falta de datos sobre la edad en la que se produjo la erupción dental en estos casos.

MAXILAR										
DERECHA						IZQUIERDA				
DIENTE	NO		SI		SIG	NO		SI		SIG
	MED	DS	MED	DS		MED	DS	MED	DS	
IC	32,44	19,30	33,18	18,52	,935	32,44	19,30	31,29	18,65	,897
IL	30,32	19,17	38,23	17,17	,387	32,94	18,70	36,05	17,35	,727
C	44,38	28,85	42,07	17,54	,866	44,38	28,85	41,21	16,17	,801
1M	35,80	18,23	33,60	18,06	,809	35,80	18,23	33,44	18,22	,797
2M	51,43	17,17	46,82	13,46	,670	44,98	19,05	46,82	13,46	,861

Tabla 24. Análisis comparativo de la edad de erupción dental temporal en el maxilar de pacientes en tto con pamidronato y pacientes sin pamidronato y su significación

MANDÍBULA										
DERECHA						IZQUIERDA				
DIENTE	NO		SI		SIG	NO		SI		SIG
	MED	DS	MED	DS		MED	DS	MED	DS	
IC	27,02	20,40	31,03	18,89	,645	26,91	20,52	30,96	18,95	,644
IL	35,09	19,21	41,21	16,17	,531	35,09	19,21	41,21	16,17	,531
C	33,75	17,81	41,21	16,17	,414	33,75	17,81	41,21	16,17	,414
1M	33,19	18,42	35,95	17,47	,756	35,80	18,23	35,77	17,68	,998
2M	42,21	17,62	43,75	14,73	,872	46,35	17,31	43,75	14,73	,797

Tabla 25. Análisis comparativo de la edad de erupción dental temporal en mandíbula de pacientes en tto con pamidronato y pacientes sin pamidronato y su significación

Para ambos medicamentos se realizó un test ANOVA y una prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

DIENTE	MAXILAR									
	DERECHA					IZQUIERDA				
	NO		SI		SIG	NO		SI		SIG
	MED	DS	MED	DS		MED	DS	MED	DS	
IC	32,63	17,25	33,42	23,04	,938	31,19	17,43	33,42	23,04	,823
IL	31,26	17,38	47,06	19,06	,179	32,94	16,86	39,93	21,11	,502
C	42,39	25,70	47,06	19,06	,777	41,86	24,57	47,06	19,06	,740
1M	34,67	16,39	34,12	22,32	,956	34,53	16,55	34,12	22,32	,967
2M	49,00	12,69	47,06	19,06	,858	45,67	14,56	47,06	19,06	,901

Tabla 26. Análisis comparativo de la edad de erupción dental temporal en maxilar de pacientes en tto con zolendronato y pacientes sin zolendronato y su significación

DIENTE	MANDÍBULA									
	DERECHA					IZQUIERDA				
	NO		SI		SIG	NO		SI		SIG
	MED	DS	MED	DS		MED	DS	MED	DS	
IC	29,01	18,49	29,39	22,84	,968	28,89	18,63	29,39	22,84	,959
IL	35,72	16,98	47,06	19,06	,335	35,72	16,98	47,06	19,06	,335
C	34,77	16,26	47,06	19,06	,276	34,77	16,26	47,06	19,06	,276
1M	33,15	16,63	39,53	21,66	,539	34,53	16,55	39,53	21,66	,634
2M	41,79	14,84	47,06	19,06	,627	43,81	14,48	47,06	19,06	,765

Tabla 27. Análisis comparativo de la edad de erupción dental temporal en mandíbula de pacientes en tto con zolendronato y pacientes sin zolendronato y su significación

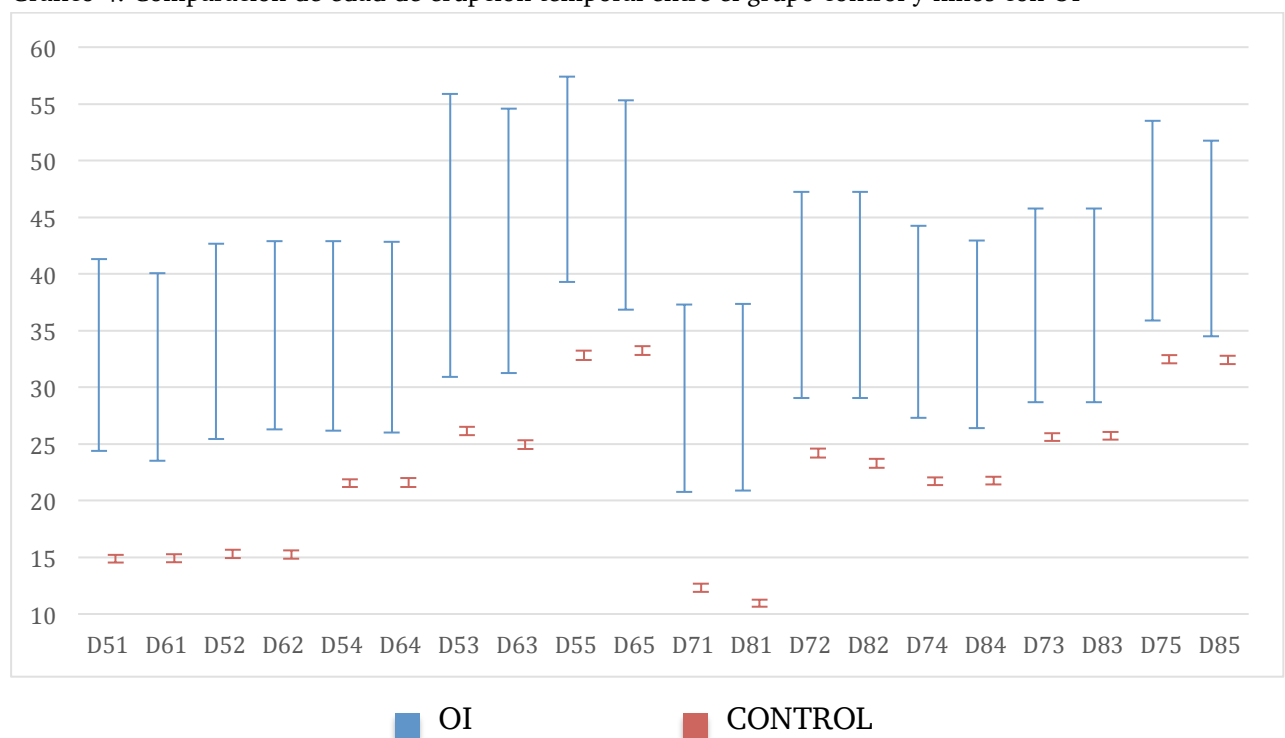
### 13. Análisis comparativo de la edad de erupción dental de niños con OI contra un grupo control en la dentición temporal.

El grupo control seleccionado procedía del estudio de Burgueño et al. (Burgueño, 2013) donde se mostraba una erupción dental del primer diente deciduo a los 10,96 meses de edad, siendo este el incisivo central inferior derecho. Completaría la dentición temporal el segundo molar maxilar izquierdo, emergiendo clínicamente a los 33,24 meses de edad.

Después de la realización de los test paramétricos y no paramétricos para la comparación del grupo control y nuestra muestra, se observan que existen diferencias estadísticamente significativas al 95% en la edad de erupción dental de la dentición temporal, siendo la erupción de los niños con OI retrasada con respecto a la muestra.

Los resultados pueden observarse en el gráfico 4, donde se representan las edades medias de erupción de ambos grupos con sus desviaciones estándar.

Gráfico 4. Comparación de edad de erupción temporal entre el grupo control y niños con OI



## 14. Comparación de edad de erupción dental temporal entre hermanos

Dentro del grupo de estudio, dos de los sujetos tenían hermano mellizo sano. Por este motivo, se llevó a estudio la comparación entre hermanos, actuando el niño sin OI como control. Realizamos una gráfica comparativa con el primer paciente donde puede observarse la diferencia de los momentos de erupción dental entre ambos. En el caso de los niños con OI, aunque la dentición temporal comienza retrasada con respecto al control, existe una aceleración posterior donde incluso puede llegar a adelantar en el numero de dientes presentes clínicamente a su hermano sano.

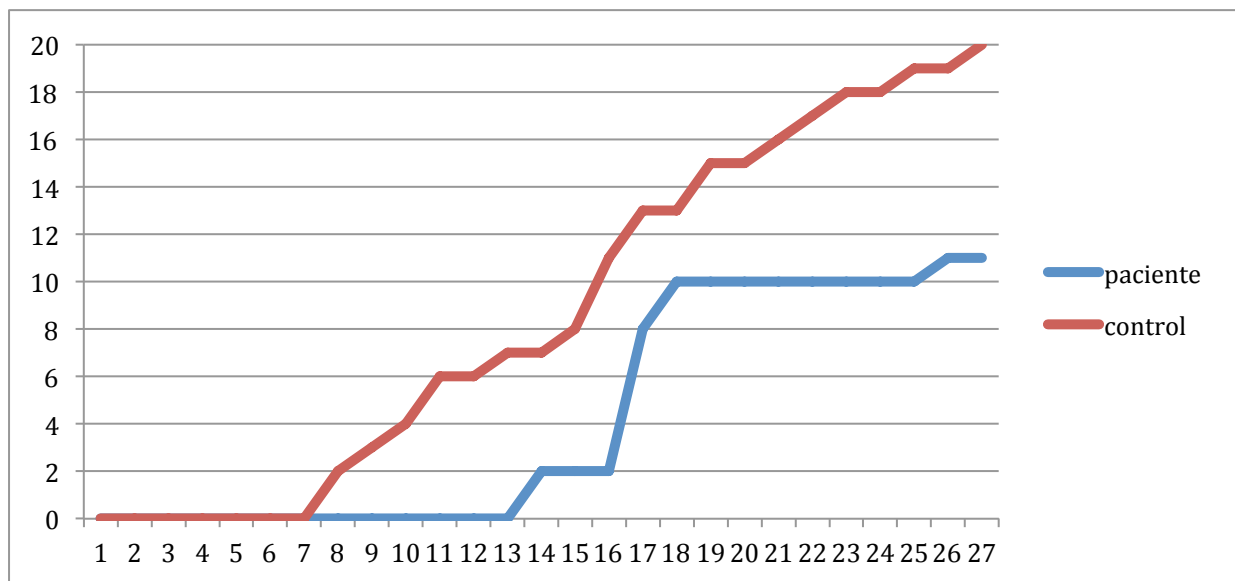


Gráfico 5. Comparación entre paciente con OI y control en dentición temporal

En el eje de coordenadas se establece el numero de dientes presente y los meses en los que estos emergen. En el gráfico 5 observamos como el paciente con OI se encontraría retrasado en su erupción con respecto a su control 4 meses, viéndose acelerada esta erupción en el mes 16 donde la emergencia dental es múltiple.

No pudimos obtener todos los datos de erupción del segundo paciente con hermano mellizo sano, pero comparamos las siguientes formulas dentales que estaban presentes a los 16 meses:

- Paciente: 71,81,51,61,52,62,84.
- Control: 71,81,51,61,52,62,82,54,64,74,84.

Como podemos observar, el paciente la misma edad que su control mostraba 4 dientes menos clínicamente.



# DISCUSIÓN

La OI es una enfermedad de las denominadas “raras” , teniendo una incidencia del 1:15.000 a 1:20.000. Además, muchos afectados no conocen la existencia de su enfermedad por la leve manifestación clínica que puede presentar en algunos casos. En nuestro estudio, hemos recogido datos de 51 pacientes infantiles afectados de OI, con edades comprendidas entre los 6 meses y los 15 años. Hasta la actualidad, existen pocos estudios en la literatura que observen la erupción dental realizados en pacientes con OI, y a mayoría cuentan con una muestra menor que la descrita en este estudio. En los primeros escritos de O’Connell (39) la muestra elegida era de 34 niños estadounidenses, mientras que Malgrem (40) tenía una muestra de 51 niños suecos mayores de 5 años. Kamoun-Goldrat et al. (61) en sus estudios de 2008 contaban con una muestra de 33 niños afectados. Ya en 2017, Vourimies et al. (62) analizó la erupción de un grupo de 22 niños afectados con OI.

Clásicamente se ha dividido la OI en diferentes grupos según sus manifestaciones clínicas. Por este motivo, muchos pacientes no han podido ser englobados en ningún grupo debido a la heterogeneidad de signos clínicos que padecen. En nuestro estudio, no encontramos diferencias estadísticamente significativas al analizar al edad de erupción dental entre tipos de osteogénesis.

En los últimos estudios, se ha mostrado que el resultado de la alteración genética es el factor principal en la clasificación de esta enfermedad, marcando su gravedad el tipo de mutación. No encontramos estudios en la literatura que relacionen el tipo de alteración genética con alteraciones dentales, haciendo indispensable la recolección de los datos genéticos en futuros estudios.

En nuestro estudio, la recolección de datos se centró en la dentición temporal y la dentición mixta 1ª fase. Ambas denticiones se producen en un periodo de tiempo menor que si analizásemos la dentición permanente en su conjunto, permitiéndonos una mayor recogida de información en un periodo de tiempo menor. En estudios anteriores, los rangos de edad de las muestras son amplios, comprendiendo así la observación de ambas denticiones completas (39)(40)(62) . Los estudios de Kamoun-Goldrat (61) solo incluyen pacientes mayores de 5 años en erupción dental permanente.

Después de la descripción estadística, dividimos nuestra en pacientes con OI sin tratamiento y pacientes con OI con tratamiento, independientemente de los mismos. El objetivo fue observar si existían diferencias entre la erupción dental de los niños que han sido tratados con medicación antiresortiva y los niños que nunca recibieron este tipo de terapia. En los resultados observamos que los pacientes con tratamiento antiresortivo (bifosfonatos y/o denosumab) mostraban edades de erupción ligeramente adelantadas que los que no tuvieron tratamiento, sin

embargo este adelanto eruptivo no arrojo diferencias estadísticamente significativas en ambas denticiones. Esto concuerda con los estudios de Vourimies et al. (62) quienes no encontraron diferencias entre ambos grupos analizados.

Por otro lado, los pacientes con OI son susceptibles de recibir diferentes terapias a lo largo de su vida. Los protocolos de tratamiento de esta enfermedad van cambiando, siendo el pamidronato y al ácido zoledrónico la medicación mas utilizada hasta el momento. Sin embargo con la aparición de nuevos medicamentos, como el denosumab vemos necesaria la incorporación de este tratamiento a los estudios dentales ya que no existen estudios que incorporen esta medicación a sus resultados. Actualmente, son pocos los pacientes infantiles que reciben esta terapia, en nuestra muestra solo 3 pacientes habían recibido denosumab y en el momento en el que o recibieron dos de ellos la dentición ya estaba en erupción, con lo cual no se pudieron llevar a cabo estudios observacionales de erupción que pudieran estar influidos por este tipo de tratamiento.

En cuanto a los resultados obtenidos cuando analizamos la erupción dental clasificando los diferentes tratamientos (pamidronato y zolendronato) no encontramos diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las medicaciones.

Los estudios realizados en humanos no diferenciaron entre medicaciones. Komoun-Goldrat (61) estudio una muestra que recibía bifosfonatos nitrogenados, sin especificar que tipo. En estudios realizados en animales, en todos los casos la administración de bifosfonatos mostraba un retraso eruptivo estadísticamente significativo(estudios animales). En estos estudios, se realiza una administración antes de la erupción dental, con cantidades iguales para todos los sujetos. Puesto que los bifosfonatos se acumulan en la matriz ósea durante años, este podría ser el motivo por el cual en sus resultados si existe un retraso eruptivo, ya que en los pacientes con OI de nuestra muestra no se han tenido en cuenta el numero de ciclos de tratamiento, ni la cantidad administrada. Este dato no ha sido tenido en cuenta en ningún estudio anterior, por tanto vemos indispensable para futuras investigación la incorporación de la cantidad de medicación acumulada en cada caso.

Debido a este motivo, se decidió englobar a todos los pacientes de la muestra, sin tener en cuenta el tratamiento obtenido para su comparación con los grupos control.

La edad media de erupción de los niños con OI en dentición permanente la encontramos a los 8,76 años de edad. Al compararlo con nuestra muestra control, encontramos que existe cierto retraso eruptivo en los dientes que forman la dentición mixta 1ª fase a excepción de un incisivo lateral, y dos molares. En estos casos la muestra se vio retrasada, pero sin tener diferencias estadísticamente significativas. El resultado concuerda con estudios anteriores como los de Komun-Goldrat et al. (61) donde la dentición permanente erupcionó con retraso respecto a su muestra control.

Del conjunto del tamaño muestral, 21 pacientes se encontraban en edades comprendidas entre los 6 meses y los 5 años, donde se establecieron una edades de erupción de la dentición temporal tardías, comenzando la emergencia clínica del primer diente a los 29 meses de edad. Sin embargo, en la clínica diaria no observamos un retraso tan pronunciado. El principal problema que posee analizar erupción temporal es que los pacientes comienzan la emergencia clínica en edades en las que los tutores no acostumbran a llevarlos a la consulta dental. En estos casos fue indispensable la colaboración de los tutores en la recolección de datos sin embargo, en la mayoría de los casos nos encontramos que en el momento de la revisión dental ya se han producido la erupción de varios dientes sin poseer información anterior. Por tanto, la comunicación con los padres y/o tutores es indispensable desde el momento del diagnóstico de la enfermedad en estudio futuros.

Al realizar el análisis comparativo entre las edades de erupción de nuestra muestra y las edades medias de los controles en la dentición temporal, nos encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas al 95% entre ambos grupos. Estos resultados no han podido ser comparados con literatura anterior, ya que en los estudios de Vourimies (62) y Kamoun-Goldart (61) no se diferencio entre ambas denticiones, ofreciendo un único dato global de edad de erupción dental.

Como mencionamos anteriormente, las edades de erupción de dentición temporal poseen rangos muy amplios debido al momento de la exploración dental. Dentro de este grupo, contábamos con dos pacientes que tenían un hermano mellizo sano. Desde el primero momento recogimos los datos de ambos hermanos. En el primer caso, encontramos que el paciente sano a los 27 meses de edad poseía la dentición temporal completa, mientras que el paciente con OI a la misma edad solo presentaba 11 dientes, mostrando un retraso eruptivo con respecto a su hermano. En este caso, el paciente con OI había sido tratado con bifosfonatos desde los 15 días de edad.

El segundo caso de hermanos, lo encontramos en un paciente que nunca ha recibido tratamiento. Este paciente con OI a los 16 meses presentaba 7 dientes en boca, mientras que su hermano sano a la misma edad tenía 11 dientes. Encontramos de nuevo un retraso eruptivo del paciente enfermo con respecto a su control/hermano sano.

Una de las consecuencias de la OI es la dentinogénesis imperfecta. En nuestro caso, el objetivo fue averiguar si la presencia de DI estaba relacionada con un cambio cronológico en la erupción. En los resultados obtenidos se vio que ciertas piezas dental erupcionaban antes cuando existía OI. Actualmente no podemos describir una causa-efecto entre estos dos hechos, ya que son diferentes los factores que podrían influir en esta erupción adelantada.

# CONCLUSIÓN

A raíz de los resultados obtenidos redactamos las siguientes conclusiones:

1. La edad de erupción dental de la dentición temporal y la dentición mixta 1ª fase de los pacientes con OI, se encuentra retrasada con respecto a la edad de erupción de las misma dentición de un grupo control.
2. En los pacientes tratados con bifosfonatos se percibe un retraso en la erupción cuando se analizan en conjunto. Cuando la comparación se realiza entre el grupo que recibió zoledronato y los que no, la erupción aparece adelantada; En cambio, cuando la comparación se hizo en el grupo que recibió pamidronato la erupción dental se presentó retrasa. Sin embargo, ninguno de estos resultados fueron estadísticamente significativos.
3. El tipo clínico de osteogénesis no influiría en la erupción dental, aunque su clasificación actualmente se encuentra cuestionada.
4. La presencia clínica de dentinogénesis imperfecta produce una aceleración de erupción en algunas piezas dentales que en un futuro debería de estudiarse en correlación con los diferentes factores que engloban la enfermedad.
5. Son necesarios nuevos estudios teniendo en cuenta las nuevas aportaciones científicas con respecto a la OI: alteración genética, dosis acumulada de medicación e incorporación de nuevos tratamientos alternativos.

## BIBLIOGRAFÍA



1. Hua F, Zhang L, Chen Z. Trigger osteoclast formation and activation: Molecular treatment strategy of delayed tooth eruption. *Med Hypotheses*. 2007;69(6):1222-1224.
2. Wise GE, Frazier-Bowers S, D'Souza RN. Cellular, molecular, and genetic determinants of tooth eruption. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13(4):323-334
3. Stellzig-Eisenhauer A, Decker E, Meyer-Marcotty P, et al. Primary failure of eruption (PFE)--clinical and molecular genetics analysis. *J Orofac Orthop*. 2010;71(1):6-16
4. Bradaschia-Correa V, Massa LF, Arana-Chavez V. Effects of alendronate on tooth eruption and molar root formation in young growing rats. *Cell Tissue Res*. 2007;330(3):475-485.
5. Hiraga T, Ninomiya T, Hosoya A, Nakamura H. Administration of the bisphosphonate zoledronic acid during tooth development inhibits tooth eruption and formation and induces dental abnormalities in rats. *Calcif Tissue Int*. 2010;86(6):502-510
6. Barbería Leache E. Atlas de odontología infantil para pediatras y odontólogos. 1aed. Madrid: Ripano; 2005.
7. Marks SC, J., Gorski JP, Wise GE. The mechanisms and mediators of tooth eruption--models for developmental biologists. *Int J Dev Biol*. 1995;39(1):223-230.
8. Burgueño L. Estudio de la erupción de los dientes temporales en una muestra de niños de la comunidad de Madrid(Tesis Doctoral). Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Servicio de publicaciones;2014
9. Cahill DR, Marks SC. Tooth eruption: evidence for the central role of the dental follicle. *J Oral Pathol Med*. 1980; 9:189-200
10. Marks SC, Schroeder HE. Tooth eruption: theories and facts. *The Anatomical Record*. 1996; 245: 374-93.
11. Fleischmannova J, Matalova E, Sharpe PT, Misek I, Radlanski RJ. Formation of the tooth-bone interface. *J Dent Res*. 2010;89(2):108-115

12. Huang H, Wang J, Zhang Y, et al. Bone resorption deficiency affects tooth root development in RANKL mutant mice due to attenuated IGF-1 signaling in radicular odontoblasts. *Bone*. 2017. Article in press.
13. Bègue-Kirn C, Smith AJ, Lorient M, Kupferle C, Ruch JV, Lesot H (1994). Comparative analysis of TGF betas, BMPs, IGF1, msxs, fibronectin, osteonectin and bone sialoprotein gene expression during normal and in vitro-induced odontoblast differentiation. *Int J Dev Biol* 38:405-420.
14. Wise GE, King GJ (2008) Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 87:414–434
15. Bartlett JD, Zhou Z, Skobe Z, Dobeck JM, Tryggvason K (2003). Delayed tooth eruption in membrane type-1 matrix metalloproteinase deficient mice. *Connect Tissue Res* 44(Suppl 1):300-304.
16. Decker E, Stellzig-Eisenhauer A, Fiebig BS, et al. PTHR1 loss-of-function mutations in familial, nonsyndromic primary failure of tooth eruption. *Am J Hum Genet* 2008;83:781–6.
17. Gutiérrez-Díez MP, Molina Gutiérrez M, Prieto Tato L, Parra García JI, Bueno Sánchez AM. Osteogénesis Imperfecta: Nuevas Perspectivas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; 4 (Suppl)
18. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 540–57.
19. Rauch F, Munns C, Land C, Glorieux FH. Pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: Effect of treatment discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1268-1274
20. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, et al. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17052
21. Sillence DO, Rimoin DL, Danks DM. Clinical variability in osteogenesis imperfecta-variable expressivity or genetic heterogeneity. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1979; 15: 113–29
22. AHUCE: Osteogénesis imperfecta (OI). Asociación Nacional de Huesos de Cristal [internet]. Madrid: ahuce;c2007[Actualizado 1 de ene 2018, citado 8 nov 2016] Disponible en: <http://www.ahuce.org/>

23. Hartman J, ed. Osteogenesis Imperfecta: A Guide for Nurses. Bethesda, MD: Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center, The National Institutes of Health; 2005
24. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004; 363 (24): 1377– 85.
25. Rios Ródenas M. La unión craneocervical en el paciente con osteogénesis imperfecta. [Tesis Doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Servicio de Publicaciones. Servicio de Publicaciones 2016.
26. Gimeno-Martos S, Pérez-Riera C, Guardiola-Villarraig S, Cervero-Carbonell C. Epidemiología de la Osteogénesis Imperfecta: una enfermedad rara en la Comunitat Valenciana. *Rev Esp Salud Pública*. 2017;91:28
27. Huber M. Osteogenesis imperfecta. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103:314-20
28. Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents-new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporos Int*. 2016;27(12):3427-3437
29. Glorieux FH. Osteogénesis Imperfecta. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(1):85-100
30. Wallis GA, Sykes B, Byers PH, Mathew CG, Viljoen D, Beighton P. Osteogenesis imperfecta type III: mutations in the type I collagen structural genes, COL1A1 and COL1A2, are not necessarily responsible. *J Med Genet*. 1993; 30(6):492–6.
31. Andersson K, Dahllöf G, Lindahl K, et al. Mutations in COL1A1 and COL1A2 and dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta - A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2017;12(5)
32. Sangsin A, Kuptanon C, Srichomthong C, Pongpanich M, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. Two novel compound heterozygous BMP1 mutations in a patient with osteogenesis imperfecta: A case report. *BMC Med Genet*. 2017;18(1):25.

33. Majorana A, Bardellini E, Brunelli PC, Lacaita M, Cazzolla AP, Favia G. Dentinogenesis imperfecta in children with osteogenesis imperfecta: a clinical and ultrastructural study. *Int J Paediatr Dent*. 2010; 20(2): 112-8
34. Hall R, Manière, M, Palamara J, Hemmerle J. Odontoblast dysfunction in osteogenesis imperfecta: an LM, SEM, and ultrastructural study. *Connective tissue research*. 2002 43(2-3): 401-405.
35. Bart ZR, Hammond MA, Wallace JM. Multi-scale analysis of bone chemistry, morphology and mechanics in the oim model of osteogenesis imperfecta. *Connect Tissue Res*. 2014;55 Suppl 1:4-8
36. Glorieux, FH, Ward, LM, Rauch, F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *JBMR*. 2002 17(1):30-38.
37. Monti E, Mottes M, Fraschini P, Brunelli P, Forlino A, Venturi G et al. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. *Ther Clin Risk Manag*. 2010; 7(6): 367-81.
38. Janus GJ, Engelbert RH, Beek E, Gooskens RH, Pruijs JE. Osteogenesis imperfecta in childhood: MR imaging of basilar impression. *Eur J Radiol*. 2003; 47(1): 19-24.
39. O'Connell AC, Marini JC. Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;87(2):189-196.
40. Malmgren B, Norgren S. Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Acta Odontol Scand*. 2002;60:65-71
41. Teixeira CS, Santos Felipe MC, Tadeu Felipe W, Silva-Sousa Y, Sousa-Neto M. The role of dentists in diagnosing osteogenesis imperfecta in patients with dentinogenesis imperfecta. *J Am Dent Assoc*. 2008;139(7):906-914
42. Muhney K, Campbell PR. Pediatric dental management of a patient with osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta. *Spec Care Dentist*. 2007;27(6):240-245.

43. Jabbour Z, Al-Khateeb A, Eimar H, et al. Genotype and malocclusion in patients with osteogenesis imperfecta. *Orthod Craniofac Res.* 2018;21(2):71-77.
44. Grier RL, 4, Wise GE. Inhibition of tooth eruption in the rat by a bisphosphonate. *J Dent Res.* 1998;77(1):8-15
45. Bradaschia-Correa V, Massa LF, Arana-Chavez V. Effects of alendronate on tooth eruption and molar root formation in young growing rats. *Cell Tissue Res.* 2007;330(3):475-485.
46. Bradaschia-Correa V, Casado-Gomez I, Moreira MM, Ferreira LB, Arana-Chavez V. Immunolocalization of smad-4 in developing molar roots of alendronate-treated rats. *Arch Oral Biol.* 2013;58(11):1744-1750
47. Tuncer I, Delilbasi C, Deniz E, Soluk Tekkesin M, Olgac V, Sencift K. Effects of pamidronate administration on tooth eruption and mandibular growth in new born rats. *J Istanb Univ Fac Dent.* 2017;51(1):8-14
48. Bhatt RN, Hibbert SA, Munns CF. The use of bisphosphonates in children: Review of the literature and guidelines for dental management. *Aust Dent J.* 2014;59(1):9-19
49. Soares AP, do Espírito Santo, Renan Fernandes, Line S, et al. Bisphosphonates: Pharmacokinetics, bioavailability, mechanisms of action, clinical applications in children, and effects on tooth development. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2016;42:212-217
50. Devogelaer JP, Malghem J, Maldague B. Radiological manifestations of bisphosphonate treatment with APD in a child suffering from osteogenesis imperfecta. *Skeletal Radiol.* 1987;16:360–363
51. Glorieux FH, Travers R, Chabot G, Lanoue G. Bone histomorphometric analysis in osteogéne- sis imperfecta. *J Bone Miner Res* 1994;9 (Suppl 1):S226
52. Grissom LE, Harcke HT. Radiographic features of bisphosphonate therapy in pediatric patients. *Pediatr Radiol.* 2003;33(4):226-229

53. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 Suppl):2- 12.
54. Gavalda C, Bagán JV. Concept, diagnosis and classification of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21:e260-70.
55. Hoyer-Kuhn H, Franklin J, Allo G, et al. Safety and efficacy of denosumab in children with osteogenesis imperfect--a first prospective trial. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2016;16(1):24-32.
56. Qin H, Xu H, Gong Y. Mechanism of NF- $\kappa$ B signaling pathway and autophagy in the regulation of osteoblast differentiation. *Mol Membr Biol.* 2016;33(6-8):138-144
57. McClung MR, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Effects of 24 months of treatment with romosozumab followed by 12 months of denosumab or placebo in postmenopausal women with low bone mineral density: A randomized, double-blind, phase 2, parallel group study. *J Bone Miner Res.* 2018
58. Semler O, Netzer C, Hoyer-Kuhn H, Becker J, Eysel P, Schoenau E. First use of the RANKL antibody denosumab in Osteogenesis Imperfecta Type VI. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012; 12(3):183-188.
59. Walia B, Lingenheld E, Duong L, Sanjay A, Drissi H. A novel role for cathepsin K in periosteal osteoclast precursors during fracture repair. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1415(1):57-68.
60. Massa LF, Bradaschia-Correa V, Arana-Chavez V. Immunocytochemical study of amelogenin deposition during the early odontogenesis of molars in alendronate-treated newborn rats. *J Histochem Cytochem.* 2006;54(6):713-725.
61. Kamoun-Goldrat A, Ginisty D, Le Merrer M. Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Oral Sci.* 2008;116(3):195-198
62. Vuorimies I et al. Timing of dental development in osteogenesis imperfecta patients with and without bisphosphonate treatment. *Bone* 2017;94:29-33

63. Bruna M, Gallardo N, Mourelle MR, De Nova MJ. Estudio de la erupción de la dentición permanente en niños y adolescentes de la Comunidad de Madrid (España). Cien Dent. 2012; 9(3):159-64
64. Ferrán Aranaz, M. SPSS para Windows. Programación y Análisis Estadístico. Mc Graw Hill. 1996.
65. Sánchez, M., Frutos, G. y Cuesta, P. L. Estadística y matemáticas aplicadas. Editorial Síntesis. 1996.
66. IBM SPSS. SPSS Statistics 25 Command Syntax Reference. SPSS Inc. 2017. Información de manuales técnicos sobre Análisis estadísticos en <http://www-01.ibm.com/support/docview.wss?uid=swg27049428#es>

# ANEXOS



# ANEXO 1



## Informe Dictamen Protocolo Favorable

C.P. - C.I. 13/033-E

22 de febrero de 2013

### CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas  
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

#### CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 20/02/2013, acta 2.2/13 y una vez resueltas las aclaraciones solicitadas, ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

**Título: "Estudio del desarrollo craneofacial, unión craneocervical y dental y sus alteraciones, en niños con Osteogénesis Imperfecta tratados con bisfosfonatos"**

Que en este estudio:

- o Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- o Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- o La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- o El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- o Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicho proyecto por el **Dr. M. Joaquín de Nova García** como investigador principal en la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

Lo que firmo en Madrid, a 22 de febrero de 2013

Dra. Mar García Arenillas  
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

## ANEXO 2

CÓDIGO.....

### CONSENTIMIENTO INFORMADO / ASENTIMIENTO DEL MENOR

Doy mi consentimiento para la exploración odontológica de mi hijo/a: .....  
.....(\*), y formar parte de un estudio cuyo objetivo es la investigación de las repercusiones orales y craneofaciales de la Osteogénesis Imperfecta, y que llevan a cabo Profesores Odontopediatras de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid (Curso de Postgrado: Especialista en odontología integrada en el niño con necesidades especiales), en colaboración con Pediatras del Hospital Universitario de Getafe.

Se me ha explicado que la exploración será realizada por Médicos Estomatólogos y Odontólogos, especialistas en Odontopediatría, y consistirá en un examen clínico de la boca, y una exploración radiográfica, que consta de una radiografía panorámica, para el diagnóstico de alteraciones no visibles al examen clínico y, si hay alguna maloclusión que requiere tratamiento correctivo, una teleradiografía lateral de cráneo para el diagnóstico ortodóncico.

Me comunicarán todos aquellos hallazgos relevantes para su salud y, en su caso, las orientaciones terapéuticas adecuadas.

Durante todo el proceso se protegerá la máxima confidencialidad del niño/a mediante un código numérico, respetando la Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal, 15/1999 de 13 de diciembre.

Soy consciente de mi participación voluntaria y de la posibilidad de renunciar a formar parte del estudio en cualquier momento.

Madrid, a ..... de ..... de 200.....

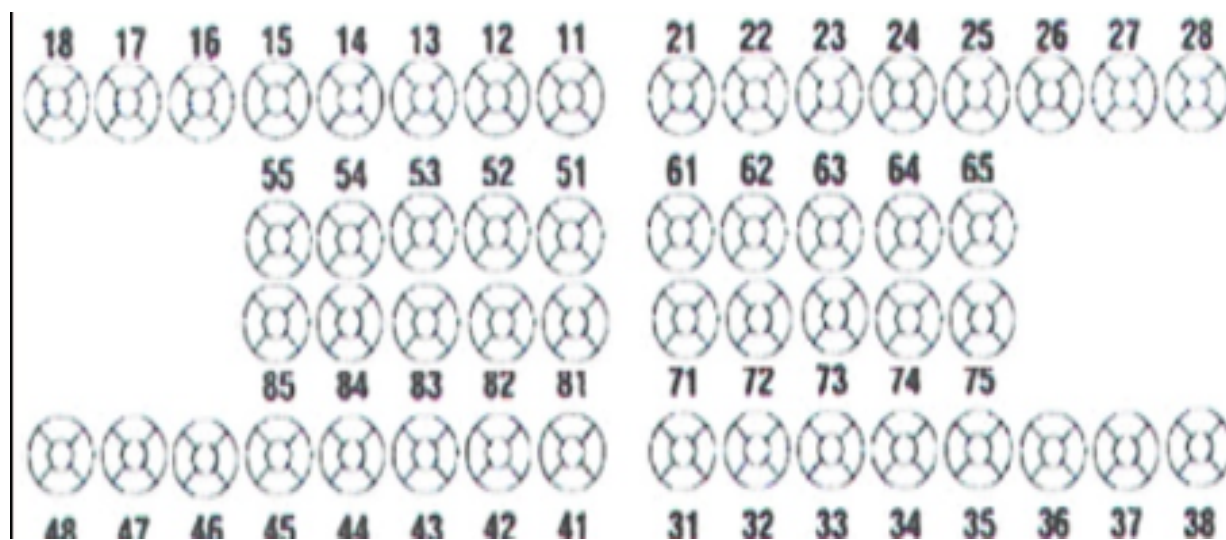
Nombre del firmante:.....  
DNI:..... Firma:

Nombre del informante /médico/odontólogo:.....  
DNI /nº de Colegiado:..... Firma:

(\*) El niño recibirá información adaptada a su nivel de entendimiento y se le solicitará su asentimiento y consentimiento, en mayores de 11 años.

## ANEXO 3

### ODONTOGRAMA



## ANEXO 4

FECHA ACTUAL:

APELLIDOS \_\_\_\_\_ NOMBRE \_\_\_\_\_

FECHA DE NACIMIENTO:

TIPO DE OSTEOGENESIS:

TIPO DE MUTACION GENETICA:

¿RECIBE TRATAMIENTO? SI/NO

¿DESDE CUANDO?

INFORMACION SOBRE CICLOS Y DOSIS:

CONTACTO:

### DENTICION TEMPORAL

#### LADO DERECHO

INCISIVO CENTRAL	
INCISIVO LATERAL	
CANINO	
PRIMER MOLAR	
SEGUNDO MOLAR	



#### LADO IZQUIERDO

INCISIVO CENTRAL	
INCISIVO LATERAL	
CANINO	
PRIMER MOLAR	
SEGUNDO MOLAR	

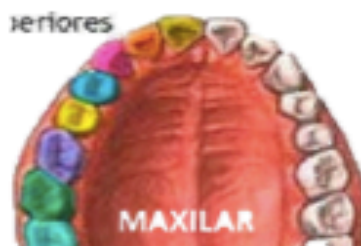
INCISIVO CENTRAL	
INCISIVO LATERAL	
CANINO	
PRIMER MOLAR	
SEGUNDO MOLAR	



INCISIVO CENTRAL	
INCISIVO LATERAL	
CANINO	
PRIMER MOLAR	
SEGUNDO MOLAR	

### DENTICION PERMANENTE

INCISIVO CENTRAL	
INCISIVO LATERAL	
PRIMER MOLAR	



INCISIVO CENTRAL	
INCISIVO LATERAL	
PRIMER MOLAR	

INCISIVO CENTRAL	
INCISIVO LATERAL	
PRIMER MOLAR	



INCISIVO CENTRAL	
INCISIVO LATERAL	
PRIMER MOLAR	

## ANEXO 5

TABLAS DE RESULTADOS: ANALISIS COMPARATIVO SEGÚN TIPO DE OI DE  
EDAD DE ERUPCION PERMANENTE

MAXILAR														
DERECHA								IZQUIERDA						
DIENTE	TIPO I		TIPO III		TIPO IV		SIG	TIPO I		TIPO III		TIPO IV		SIG
	MED	DS	MED	DS	MED	DS		MED	DS	MED	DS	MED	DS	
IC	12,00	3,25	9,23	2,48	6,28	,76	,62	12,00	3,25	9,23	2,48	6,73	,49	,132
IL	12,00	3,25	9,73	2,17	8,64	.	,303	12,00	3,25	9,77	2,48	8,64		,288
1M	12,00	3,25	9,23	2,48	6,22		,150	12,00	3,25	9,23	2,48	6,75		,277

MANDÍBULA														
DERECHA								IZQUIERDA						
DIENTE	TIPO I		TIPO III		TIPO IV		SIG	TIPO I		TIPO III		TIPO IV		SIG
	MED	DS	MED	DS	MED	DS		MED	DS	MED	DS	MED	DS	
IC	12,00	3,25	8,91	2,68	6,10	,38	,089	12,00	3,25	8,91	2,68	5,83	,51	0,47
IL	12,00	3,25	9,23	2,48	7,16	,58	,159	12,00	3,25	9,23	2,48	7,16	,58	,193
1M	12,00	3,25	9,23	2,48	6,33	,59	,099	12,00	3,25	9,23	2,48	6,33	,59	,104

